

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE  
1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA**

**Modelace hemodynamiky a její potenciální přínos pro  
chirurgickou léčbu intrakraniálních aneuryzmat**

**Habilitační práce**

**MUDr. Aleš Hejčl, PhD.**

**Ústí nad Labem 2018**

## **Předmluva**

Tato práce podává přehled výsledků autora a jeho spolupracovníků z let 2011 – 2018. Výsledky byly získány pod vedením prof. MUDr. Martina Sameše, CSc. na Neurochirurgické klinice Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem, ve spolupráci s Matematickým ústavem Univerzity Karlovy v Praze pod vedením prof. RNDr. Josefa Máška, CSc., DSc. a RNDr. Jaroslava Hrona, PhD., dále 2 výzkumných týmů Mayo Clinic v Rochesteru, MN, USA pod vedením dr. Dana Dragomira-Daescu, PhD a Bradley J. Ericksona, M.D., Ph.D. Všem spolupracovníkům touto cestou děkuji.

Zvláště chci poděkovat prof. Martinu Samešovi, který mne ve výzkumu aneuryzmat inspiroval a umožnil mi věnovat se tomuto tématu hlouběji při klinické práci. Dále chci také poděkovat prof. Evě Sykové a doc. Pavle Jendelové, které mne významně formovaly v začátcích mé vědecké práce. Na závěr chci vyjádřit svůj vděk mé ženě, dětem a mým rodičům za trpělivost, podporu a úžasné rodinné zázemí.

*Aleš Hejčl*

## OBSAH

1. Předmluva.....	1
2. Obsah.....	2
3. Seznam zkratk.....	4
4. Úvod.....	7
4.1. Patofyziologie vzniku intrakraniálních aneuryzmat.....	8
4.2. Zobrazení intrakraniálních aneuryzmat.....	9
4.3. Standard chirurgické léčby neprasklých intrakraniálních aneuryzmat.....	10
4.4. Klinické studie a neprasklá intrakraniální aneuryzmata.....	12
4.5. Kritéria při indikaci chirurgické léčby pacientů s intrakraniálním aneuryzmatem.....	14
4.6. Současná klasifikační skóre rizikovosti neprasklých intrakraniálních aneuryzmat.....	16
4.7. Matematické modelování hemodynamiky.....	18
5. Metodika.....	20
5.1. Představení týmů a spolupráce.....	20
5.2. Soubor pacientů.....	20
5.3. Zobrazovací vyšetření.....	21
5.4. Měření rychlosti na vstupních cévách.....	21
5.5. Segmentace mateřské cévy a aneuryzmatu.....	22
5.6. Vytvoření 3D sítě.....	23
5.7. Kalkulace hemodynamických parametrů.....	23
5.8. Chirurgické ošetření aneuryzmat.....	24
5.9. Hodnocení výsledků, korekce diskrepancí.....	25
6. Výsledky a diskuze.....	26
6.1. Význam hemodynamiky pro vznik intrakraniálních aneuryzmat.....	26
6.2. Detekce mozkových aneuryzmat.....	32
6.3. Změny hemodynamiky při růstu intrakraniálního aneuryzmatu.....	36

6.4. Změny hemodynamiky při vývoji a ruptuře intrakraniálního aneuryzmatu.....	40
6.5 Hemodynamika u prasklých versus neprasklých intrakraniálních aneuryzmat.....	46
6.6. Lokální hemodynamické faktory v místě ruptury intrakraniálního aneuryzmatu.....	58
6.7. Vliv vstupních neuroradiologických vyšetření na výsledné parametry hemodynamiky.....	65
6.8. Vliv individuálních versus literárních vstupních dat na výsledky hemodynamických modelací u intrakraniálních aneuryzmat.....	71
7. Všeobecná diskuze.....	74
7.1. Hemodynamika a vznik mozkových aneuryzmat.....	75
7.2. Hemodynamika a růst mozkových aneuryzmat.....	77
7.3. Hemodynamika ve vztahu k riziku ruptury aneuryzmatu.....	79
7.4. Korelace hemodynamiky s biologíí cévní stěny.....	81
7.5. Limitace matematického modelování mozkových aneuryzmat.....	86
7.6. Možný přínos CFD v rozhodovacím algoritmu při ošetření intrakraniálních aneuryzmat z pohledu neurochirurgie.....	87
7.7. Konkrétní příklady využití matematického modelování intrakraniálních aneuryzmat v neurochirurgické praxi.....	89
8. Závěr.....	90
9. Literatura.....	91
10. Publikace.....	98
10.1. Publikace tvořící podklad habilitační práce (přiloženy <i>in extenso</i> ).....	98
10.2. Další podpůrné publikace autora v širší souvislosti s tématem habilitační práce.....	100

### 3. Seznam zkratek

3D – třídimenzionální

A1 – první segment přední mozkové artérie

ACI – arteria carotis interna

ACM – arteria cerebri media (střední mozková artérie)

ACom – arteria communicans anterior (přední komunikující artérie)

AR – aspect ratio

AWE – aneurysm wall enhancement

AWSS – average wall shear stress: průměrné smykové napětí

AZV – Agentura zdravotnického výzkumu

CAD - computer-aided diagnosis

cm – centimetr

CFD – computational fluid dynamics (matematické modelování dynamiky tekutin)

COX – cyklooxygenáza

CT – computed tomography (počítačová tomografie)

CTA – computed tomography angiography (počítačová tomografická angiografie)

DICOM - Digital Imaging and Communications in Medicine

EB – endoteliální buňky

ECIC bypass – extracranial-intracranial bypass (extrakraniální-intrakraniální spojka)

FOV – field of view

HE – hematoxylin eosin

HH – Hunt a Hess

IA – intrakraniální aneuryzma

ICAM – intercellular cell adhesion protein

ICG – indocyanine green (indocyaninová zeleň)

ICH – intracerebrální hemoragie

IL-1 $\beta$  – interleukin 1 beta

Inc. - incorporated

ISUIA - International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms

J.E. Purkyně – Jan Evangelista Purkyně

kg – kilogram

LEI – lamina elastica interna

LF – lékařská fakulta

LSA – low shear stress area (oblast nízkého smykového napětí)

LSO - laterální supraorbitální kraniotomie

M1,M2 – podtypy makrofágů

MCP-1 - monocyte chemoattractant protein 1 (monocytární chemoatraktant protein 1)

mm – milimetr

MN – Minnesota

MR – magnetická rezonance

MRA – magnetická rezonanční angiografie

MWSS –maximum wall shear stress (maximální smykové napětí)

N – newton

např. - například

NSI - nonsphericity index

OSI - oscillatory shear index

P1 – první segment zadní mozkové tepny

PA – Pensylvánie

PAS – periodic acid-Schiff barvení

Pa – pascal

PC-MR – phase contrast MR (fázový kontrast)

PCom – arteria communicans posterior (zadní komunikující artérie)

PGES - prostaglandin E<sub>2</sub> syntáza

PICA – arteria cerebelli posterior inferior

RRT – relative residence time

s – sekunda

SAK – subarachnoidální krvácení

SMC – smooth muscle cell (buňka hladkého svalu)

SR – size ratio

TAWSS – průměr smykového napětí v čase

TCD – transkraniální dopplerometrie

T – tesla

TOF – time of flight

tzn. – to znamená

UK – Univerzita Karlova

UIATS - The Unruptured Intracranial Aneurysm Treatment Score

USA – United States of America, Spojené Státy Americké

ÚVN – Ústřední vojenská nemocnice

VAM – vascular adhesion molecule

VCAM – vascular cell adhesion protein

WSS – wall shear stress (smykové napětí)

#### 4. Úvod

Intrakraniální aneuryzma (IA) neboli výduť je fokální oslabení mozkové cévy. Objevuje se převážně na větvení mozkových cév. Aneuryzma je charakterizováno poškozením stěny cévy se ztrátou lamina elastica interna a poškozením lamina media.<sup>1</sup> Výskyt neprasklých intrakraniálních aneuryzmat v populaci je relativně častý; udává se kolem 3% u dospělé populace.<sup>2</sup> V posledních 15 letech pozorujeme výrazný nárůst záchyty neprasklých mozkových aneuryzmat, který souvisí s rozvojem a rozšířením neinvazivních radiologických vyšetření jako je počítačová tomografie (CT) a magnetická rezonance (MR).<sup>3</sup> Zvýšená indikace provedení těchto vyšetření z různých nespecifických důvodů tak vede ke zvýšenému množství řešených pacientů s neprasklými aneuryzmaty. Zatímco v roce 1998 jsme ze všech ošetřených intrakraniálních aneuryzmat operovali 20% neprasklých výduť, v posledních letech se počet chirurgicky ošetřených neprasklých aneuryzmat pohybuje kolem 50% ze všech operovaných. Na druhou stranu velkou část zachycených mozkových aneuryzmat sledujeme a ponecháváme bez ošetření. Pokud aneuryzma nepraskne, jeho rizika klinických projevů jsou velmi malá. Mohou se v malém procentu projevit útlakem nervových struktur, jako je např. útlak hlavových nervů (nervus opticus při kompresi oftalmickým aneuryzmatem nebo nervus oculomotorius při kompresi aneuryzmatem zadní komunikující artérie, arteria communicans posterior - Pcom) či jiných nervových struktur (velké aneuryzma bazilární tepny, a. basilaris (AB), se může projevit kompresí kmene). Dalším možným projevem je ischemie mozku při embolizaci trombů z vaku neprasklého aneuryzmatu. Také tato situace je velmi zřídka.<sup>4</sup> Na druhou stranu jsou ohroženi tito jedinci, kteří mají intrakraniální aneuryzma, rizikem jeho prasknutí. Riziko ruptury mozkového aneuryzmatu je relativně nízké a tak většina jedinců, kteří jsou nositeli mozkového aneuryzmatu, nikdy takovou příhodu během svého života nezažije.<sup>5</sup> Riziko ruptury souvisí s mnoha faktory, které mohou být buď neovlivnitelné (vyšší riziko u ženského pohlaví či některých národností, např. Japonců), tak ovlivnitelné, jako jsou hypertenze či kouření. Ruptura aneuryzmatu vede dominantě k subarachnoidálnímu krvácení (SAK), tedy velmi těžké formě cévní mozkové příhody. Incidence SAK



se pohybuje dle různých studií od 2 (Čína) do 22,5 případu (Finsko) na 100 000 obyvatel za rok.

Úmrtnost na SAK se během posledních 30ti let snížila. Studie od poloviny 80 let do roku 2002 ukazují, že mortalita SAK se pohybuje mezi 26 a 36%.<sup>6</sup> Zlepšená péče o pacienty se SAK je dána léčbou těchto jedinců v nemocnicích, zvláště ve specializovaných centrech. Nicméně je potřeba zdůraznit, že přibližně 15% pacientů umře náhle či ještě před tím, než se dostanou do nemocnice. Kolem 20% přeživších pacientů po SAK má globální kognitivní deficit.<sup>7</sup>

Veškerá skórovací schémata k vyčíslení rizika ruptury IA jsou založena na hodnocení rizikových faktorů získaných z rozsáhlých statistických studií. Nicméně v patofyziologii ruptury mozkových aneuryzmat hraje zásadní roli poměr mezi kvalitou cévní stěny a parametry toku krve (hemodynamika). Právě výše uvedené rizikové faktory (kouření, hypertenze, věk) ovlivňují jak kvalitu stěny cévy, tak i hemodynamiku. Zatímco hodnocení kvality stěny cévy neinvazivně je v samých počátcích, kvantifikace parametrů hemodynamiky je dnes již možná. Matematické modelování hemodynamiky (computational fluid dynamics, CFD) je progresivně se rozvíjející mezioborový směr, jehož výsledky se v některých případech mohou zúročit v klinické praxi.<sup>8</sup> V této práci shrnuji výsledky našich výzkumných činností na poli modelování hemodynamiky mozkových aneuryzmat za posledních 7 let a zároveň podávám aktuální souhrn současného stavu poznání v této problematice z pohledu neurochirurga s důrazem na možné uplatnění výsledků výzkumu v klinické praxi.

#### **4.1. Patofyziologie vzniku intrakraniálních aneuryzmat**

Za fyziologických podmínek mají mozkové cévy 3 vrstvy: A. lamina elastica intima s bazální membránou a endoteliálními buňkami, B. lamina elastica media, sestávající se z cirkumferenčně orientovaných hladkých svalových buněk uvnitř husté sítě kolagenu a elastinových vláken a C. adventicie, která se skládá převážně z kolagenu, zajišťujícího dostatečnou pevnost cévní stěny.<sup>9</sup> Intima a media jsou odděleny vrstvou lamina elastica interna, u které se předpokládá, že je tou klíčovou vrstvou, ke které musí dojít k degenerativním změnám, které vedou k vzniku

intrakraniálního aneuryzmatu.<sup>9</sup> Mozkové cévy se liší od extrakraniálních cév tím, že mají silnější interní elastickou laminu, nižší množství elastinu a hladkých svalových buněk v medii, nemají laminu elasticu externu a tenší vrstvu adventicie. Dále je v arachnoidálním prostoru minimum perivaskulární tkáně a v bifurkacích cév se vyskytují nepravidelnosti ve stěně. Právě bifurkace intrakraniálních cév je typické místo vzniku intrakraniálních aneuryzmat.<sup>10,11</sup> Vzhledem k tomu, že intrakraniální cévy mají malý průměr, má smykové napětí krevního toku významný vliv na stav cévní stěny a podílí se právě na vzniku a vývoji intrakraniálních aneuryzmat. Průměr intrakraniálních cév je malý, a proto neustálé patologické síly potencované např. hypertenzí vedou ke vzniku právě intrakraniálních aneuryzmat. Na druhou stranu není zatím jasné, jaký typ patologických parametrů hemodynamiky vede právě k vývoji a ruptuře intrakraniálních aneuryzmat. Některé hypotézy hovoří o patologickém vlivu nízkého smykového napětí, které vede ke stagnaci toku, akumulaci elementů krve (erytrocyty, leukocyty, trombocyty), což má za následek degeneraci cévní stěny při rozvoji zánětlivých změn<sup>12</sup>. Jiná teorie hovoří o patologickém vlivu vysokého smykového napětí, které vede k poškození endotelu, remodelaci cévní stěny a rozvoji její degenerace.

#### **4.2. Zobrazení intrakraniálních aneuryzmat**

Vývoj v medicínských technologiích se samozřejmě odráží i v rozvoji zobrazovacích metod. Zatímco do konce minulého století dominovala vyšetření mozkového aneuryzmatu digitální substrakční angiografie (DSA), tak od nového tisíciletí je patrný výrazný nárůst především neinvazivních angiografických metod, jako je CT (počítačová tomografie, angl. computed tomography) MR (magnetická resonance, angl. magnetic resonance) angiografie.

Rodney et al. publikovali v roce 2010 studii se zaměřením na záchyt arteriovenózních malformací mozku; ve své studii však hodnotili i záchyt intrakraniálních aneuryzmat.<sup>3</sup> V období autoři dokumentovali 1995 až 2000 byl patrný výrazný nárůst neinvazivních radiodiagnostických metod (CT, MR). Zatímco záchyt AVM či prasklých aneuryzmat zůstal obdobný, u neprasklých mozkových výdutí

byl naopak patrný výrazný nárůst záchytu. Tento trend je patrný i v současné klinické praxi neurologů či neurochirurgů. Zvýšená dostupnost těchto radiodiagnostických metod tak vede i ke zvýšenému záchytu neprasklých intrakraniálních výdutí.

#### **4.3. Standard chirurgické léčby neprasklých intrakraniálních aneurysmat**

V současné době jsou k dispozici 2 základní metody ošetření mozkových aneurysmat, chirurgická a endovaskulární. Obě metody jsou komplementární. Endovaskulární metoda je založena na zavedení instrumentária (nejčastěji přístupem skrze arteria femoralis circumflexa) do mateřské cévy s následným vyplněním vaku spirálkami (coily) či překrytím krčku aneurysmatu stentem či tzv. „flow diverterem“. Chirurgická metoda pak nabízí řešení aneurysmatu „zvenčí“, tedy exovaskulárně. Standardním přístupem do intrakraniálního prostoru (kraniotomie) umožňuje ošetření výdutě (zavření svorkou - klip) či zpevnění stěny aneurysmatu (wrapping). Mezi další chirurgické metody pak patří uzavření mateřské cévy klipem nebo uzavření cévy s našitím cévní spojky (bypass). Mateřskou cévu lze uzavřít i endovaskulárně.

První aneurysma bylo chirurgicky ošetřeno Walterem Dandym v roce 1937. Základ dnešního moderního chirurgického ošetření aneurysmat položil prof. Yasargil v Zurichu. Převážná část aneurysmat předního povodí je ošetřena z pterionálního přístupu, resp. jeho různých modifikací. Ty jsou dány zlepšenou technikou mikrochirurgické operativy a vývojem technologií (operační mikroskop: osvětlení, fokusace, zvětšení) a vedou tak často ke zmenšení vlastního přístupu (kraniotomie). Používají se tak např. laterální supraorbitální přístup (LSO) propagovaný především skupinou z Helsinek pod vedením prof. Hernesniemiho. Tento přístup jsme převzali i na našem pracovišti<sup>13</sup>. Dle našeho pozorování nabízí obdobný komfort při operativě mozkových aneurysmat a přitom minimalizuje atrofii temporálního svalu, která se objevuje v prvních měsících po operaci.

Zásadním vývojem prošla i technologie. Nové mikroskopy poskytují významně lepší perioperační vizualizaci (světelnost, hloubka ostrosti, apod.) a také možnost perioperační zobrazení mozkových cévc, které jsou odhalené při operačním přístupu k mozkové výdutí (tzv. ICG – indocyanine green zobrazení). Lze tak verifikovat jejich patenci. Nevýhodou je, že získáváme informaci pouze kvalitativní (céva je či není průchozí), nikoliv informaci o kvantitě průchodu krve. Toto lze ověřit přímou perioperační dopplerometrií či nově sondami kvantifikujícími průtok krve v jednotlivých cévách (např. Transonic®). Další nevýhodou ICG zobrazení je fakt, že se zobrazí jen ty cévy, které jsou v mikroskopu patrné a které si operatér odhalí. Zásadní přínos je to tak především pro verifikaci patence drobných perforátorů, kterou jsou pomocí výše uvedených sond (přímá dopplerometrie či sondy kvantifikující průtok krve) špatně hodnotitelné.

Dalším vývojem prošla i neurozobrazovací vyšetření, která dnes nabízejí operatérovi lepší 3D představu o perioperační situaci. Umožňují tak lepší přípravu a plánování operace, přístupu k aneuryzmatu, modifikaci standardních přístupů vzhledem k reálné anatomii individuálního pacienta, apod.

V dnešní době se klade důraz nejenom na hrubé neurologické poruchy, typu parézy, fatické poruchy a podobně, ale i diskrétnější poruchy kognitivních funkcí, paměti, zvýšené únavnosti, apod. Dalším cílem je snaha o co nejkratší pobyt v nemocnici. Naše vlastní praxe je většinou celkové délka pobytu v nemocnici při nekomplikovaném průběhu do 7 dnů. Zajímavým ukazatelem je i to, zdali jsou pacienti propuštěni po operaci neprasklého aneuryzmatu domů nebo na jiné pracoviště (jiné oddělení nemocnice, rehabilitační ústav, apod.). Dle americké studie z roku 2016 téměř 20% pacientů nebylo propuštěno po ošetření aneuryzmatu domů.<sup>14</sup>

#### **4.4. Klinické studie a neprasklá intrakraniální aneuryzmata**

Existuje jistě velké množství studií zabývajících se neprasklými aneuryzmaty. V této části vybíráme jen 4 z těch nejvýznamnějších. Nejvýznamnější studie vyšla v roce 2003 v časopise Lancet publikace a shrnula výsledky Mezinárodní studie neprasklých intrakraniálních aneuryzmat (International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms - ISUIA).<sup>15</sup> Cílem studie bylo vyhodnotit přirozené riziko u neprasklých aneuryzmat a zároveň toto porovnat s riziky intervence (ať již chirurgické, nebo endovaskulární). Ve studii bylo vyhodnoceno 4060 pacientů, z toho 1692 bylo sledováno, 1917 mělo aneuryzma ošetřeno chirurgicky a 451 endovaskulárně. Tato studie identifikovala velikost, anamnézu předchozího subarachnoidálního krvácení a lokalizaci v zadním povodí (Tab. 1). Jedním ze závěrů této studie bylo to, že malá aneuryzmata (pod 7mm) v předním povodí mají 5-leté kumulativní riziko ruptury prakticky 0%. Do značné míry ovlivnila indikační kritéria léčby neprasklých intrakraniálních aneuryzmat.

5-leté kumulativní riziko ruptury IA				
Velikost	< 7 mm	7-12mm	13-24 mm	> 24 mm
Kavernózní segment karotidy	0,0%	0,0%	3,0%	6,4%
ACom/ACM/ICA	0,0%	2,6%	14,5%	40,0%
Zadní cirkulace (vč. PCom)	2,5%	14,5%	18,4%	50,0%

Tab. 1. 5ti-leté kumulativní riziko ruptury v závislosti na velikosti, lokalizaci a neprasklé výdutě (modifikováno dle ISUIA Study)<sup>15</sup>

Výsledkem studie byla i značná zdrženlivost stran preventivní léčby malých aneuryzmat. Na druhou stranu je většina intrakraniálních aneuryzmat malých a také velká část studií zabývajících se operativou prasklých aneuryzmat ukazuje, že nejčastěji se v těchto souborech nacházejí právě malá aneuryzmata. Jedna studie ukázala, že 70% všech prasklých aneuryzmat byla menších 10 mm.<sup>16</sup> Přestože je tedy zřejmé, že přestože velikost aneuryzmatu hraje zásadní roli pro hodnocení rizika ruptury, je nutné pro malá aneuryzmata najít vhodné indikátory, které by vedly k aktivnímu řešení.

Ve studii ISUIA byla morbitida a mortalita pacientů operovaných pro neprasklé aneuryzma v 1 roce 12,5% u pacientů ve skupině bez anamnézy SAK a 10,1% u pacientů po předchozím SAK z jiného IA.<sup>15</sup>

Mimo jiné tato čísla ukazují zlepšující se trend v chirurgické léčbě, neboť v první fázi studie ISUIA byly tyto hodnoty 15,7%, resp. 13,1% pro skupinu po SAK. Jako významným rizikovým faktorem se ukázal věk, kdy narůstá riziko u pacientů nad 50 let a dále velmi významně roste ve skupině nad 60 až 70 let.

Jako určitá reakce na rozpor mezi běžnou praxí a výsledky studie ISUIA vznikla v Japonsku studie SUAVE (Small Unruptured Intracranial Aneurysm Verification Study– SUAVE Study).<sup>17</sup> Zahrnovala 540 aneuryzmat menších než 5mm u 446 pacientů. Potvrdila, že pravděpodobnost ruptury takto malých aneuryzmat je nízká. Doporučuje proto zvažovat preventivní operaci jen u aneuryzmat větších než 3mm u mladých hypertoniků (pod 50 let) s vícečetnými aneuryzmaty.

Další významnou studií byla práce z Japonska vydaná v časopise New England Journal of Medicine v roce 2012.<sup>18</sup> Hodnotila 6697 aneuryzmata a výsledky jsou do značné míry obdobné výsledkům studie ISUIA. Tedy poukazuje na vzrůstající riziko ruptury aneuryzmatu u velkých aneuryzmat, v určitých lokalizacích (ACom, PCom) a komplexního tvaru.

V roce 2014 vyšla v časopise Stroke studie autorů z Helsinek, kteří sledovali skupinu 142 finských pacientů diagnostikovaných pro neprasklé intrakraniální aneuryzma před rokem 1979.<sup>19</sup> Tito pacienti nebyli operováni nýbrž pouze sledováni do doby ruptury aneuryzmatu či úmrtí. Toto kritérium splnilo 118 pacientů, kteří tvoří základ této studie. Autoři zjistili, že u 34 pacientů (29%) došlo k ruptuře sledovaného aneuryzmatu a u dalších 4 pacientů (4%) k ruptuře jiné (*de novo*) výdutě. Z těchto 34 pacientů 22 z nich umřelo na rupturu. Mezi hlavní rizikové faktory ruptury v univariétní analýze autoři identifikovali ženské pohlaví a současný nikotinismus. V multivariétní analýze autoři zjistili velký rozptyl rizika, od 0% u mužů nekuřáků až po 100% u žen, kuřáček s aneuryzmatem  $\geq 7$ mm.

Dvacet dva (1/4) prasklých aneuryzmat bylo v době diagnózy malých ( $< 7$  mm), ale 17 z nich v době ruptury vyrostlo na velikost  $\geq 7$  mm. Tento fakt podporuje význam sledování pacientů s neprasklými aneuryzmaty. Autoři nezjistili statisticky významný vliv hypertenze na rupturu aneuryzmatu. Ze studie také vyplývá, že hypertenze může mít spíše vliv na vznik a vývoj výdutě, nežli na její rupturu.

Nevýhodou studie je to, že se jedná převážně o pacienty po předchozím SAK z jiného aneuryzmatu,

což může nadhodnocovat rizika ruptury.<sup>20</sup> Další nevýhodou je relativně malý počet sledovaných pacientů z hlediska parametrů velké klinické studie, i když z klinického pohledu je doba sledování a počet sledovaných pacientů je u takto specifické skupiny výjimečná a jen obtížně kdy reprodukovatelná. Na závěr autoři navrhují, že muži, nekuřáci s diagnózou neprasklého intrakraniálního aneuryzmatu mohou být sledováni, neboť mají nízké riziko ruptury aneuryzmatu. Nicméně je nutno poznamenat, že počet jedinců, kteří toto kritérium ve studii splnili, byl malý (n = 4).

Celkově ze studií vyplývá, že riziko ruptury intrakraniálních aneuryzmatů roste s jejich velikostí, je vyšší u aneuryzmatů s nepravidelným tvarem, v některých lokalizacích (hlavně zadní povodí), u žen, kuřáků a také u těch se subarachnoidálním krvácením z jiného aneuryzmatu v anamnéze.

#### **4.5. Kritéria při indikaci chirurgické léčby pacientů s intrakraniálním aneuryzmatem**

Přirozené riziko ruptury mozkového aneuryzmatu je samozřejmě multifaktoriální: Mezi hlavní faktory patří velikost aneuryzmatu, jeho morfologie a lokalizace aneuryzmatu, dále anamnéza předchozího subarachnoidálního krvácení (SAK), hypertenze, kouření a pohlaví. Kvantifikovat vliv jednotlivých rizikových faktorů se snažil mezinárodní tým autorů po zohlednění 6 nejvýznamnějších studií zabývajících se neprasklými intrakraniálními aneuryzmaty.<sup>21</sup> Vyvinuli tzv. PHASES skóre, které převádí výše uvedené rizikové faktory do kvantifikační škály. Název PHASES je souhrnem počátečních písmen 6 hlavních rizikových faktorů: etnikum (P = population), hypertenze (H = hypertension), věk (A = age), velikost aneuryzmatu (S = size), anamnéza SAK z jiného aneuryzmatu (E = earlier SAH from another aneurysm) a lokalizace aneuryzmatu (S = site of aneurysm). Výsledné skóre (od nejmenší hodnoty < 2 po nejvyšší > 12) se pak převádí na 5-leté riziko ruptury. O rok později publikoval tým 69 autorů ještě komplexnější skórovací systém (UIATS - The unruptured intracranial aneurysm treatment score). Výsledkem je relativně hrubá kvantifikace poměru mezi přirozeným rizikem a rizikem intervence.<sup>22</sup>

## Tvar aneuryzmatu

Tvar aneuryzmatu je také významným faktorem, který ovlivňuje indikaci preventivního ošetření mozkové výdutě. Zatímco pravidelný kulovitý tvar je považován spíše za stabilní, jakékoliv nepravidelnosti (tzv. „brdélky“) nebo nasedající menší vak (sekundární vak) jsou rizikem nestability a ruptury mozkové výdutě. Hodnotí se i různé parametry a indexy tvaru výdutě. Mezi nejužívanější parametr patří tzv. index ratio, neboli poměr mezi výškou výdutě (kolmo na průměr cévy) velikostí krčku aneuryzmatu. Vysoké aspect ratio (tedy „vysoké a hubené“ aneuryzma) je opět indikátorem vyššího rizika ruptury.

## Aspect ratio (AR)

Tento parameter je definován jako poměr mezi výškou vaku a šířkou krčku aneuryzmatu. Existují studie, které porovnávaly AR u prasklých a neprasklých aneuryzmat.<sup>23,24</sup> U obou studií se ukázalo, že AR je u prasklých aneuryzmat vyšší nežli u těch neprasklých. V jedné studii bylo AR u prasklých aneuryzmat 2,7, zatímco u neprasklých jen 1,8.<sup>23</sup> Obdobné výsledky byly i ve druhé studii, kde u prasklých aneuryzmat bylo AR 3,4, zatímco u neprasklých opět jen 1,8.<sup>24</sup> Čili je to další pomocný morfologický marker v indikaci rizikových aneuryzmat.

## Size ratio (SR)

SR, nebo-li velikostní poměr, je poměr velikosti aneuryzmatu v největším rozměru v poměru k průměru mateřské cévy.<sup>25</sup> Jiní autoři počítají SR jako poměr největší výšky aneuryzmatu (od krčku směrem k vaku) k průměru mateřské cévy.<sup>26</sup> Jedná se o jednoduchý parametr, který lze získat rychlým změřením z 2D angiografických snímků. Tento poměr v sobě zahrnuje 2 parametry. Velikost aneuryzmatu a velikost mateřské cévy. Velikost aneuryzmatu koreluje s rizikem ruptury. Na druhou stranu distální aneuryzmata, tedy na menších cévách, jsou rizikovější v porovnání s aneuryzmaty na



proximálních cévách. Tedy větší SR by mělo korelovat s vyšším rizikem ruptury, což ukazují i některé studie, které se SR rizikem ruptury zabývají.<sup>25,27</sup> V jedné studii mělo 69% prasklých aneuryzmat SR > 3, u neprasklých aneuryzmat to bylo pouze 25%.<sup>25</sup>

#### Dynamika vývoje v čase

Změna velikosti aneuryzmatu v průběhu času je dalším významným faktorem, který přispívá k indikaci aktivního řešení. Jestliže pacienty sledujeme a je na zobrazovacích vyšetřeních, ve valné většině nezachytíme změnu velikosti a jsou v tomto směru považována spíše za stabilní. Nicméně pokud je patrný růst aneuryzmatu, pak je toto důvodem k podezření z nestability a tedy indikací k preventivnímu ošetření.

#### **4.6. Současná klasifikační skóre rizikovosti neprasklých intrakraniálních aneuryzmat**

Komplexnost vstupních dat při rozhodování o indikaci preventivní léčby neprasklých aneuryzmat je zřejmá i ze snahy vytvořit nějaké skóre, které by integrovalo současné známé rizikové faktory pro IA. Jedním z takových skóre je tzv. Léčebné skóre pro neprasklá intrakraniální aneuryzmata (UIATS – Unruptured Intracranial Aneurysm Treatment Score, obr. 1).<sup>22</sup> Toto skóre vzniklo v roce 2015 mezinárodním týmem na základě známých rizikových faktorů a jako protiváhu stabilní riziko operace. Mezi rizikovými faktory jedince (věk, kouření, etnikum), aneuryzmatu (velikost, tvar, umístění, růst). Proti tomu jsou faktory jako (očekávaná doba života, komorbidity, věk, velikost a komplexita aneuryzmatu). Tyto faktory jsou obecně přijímány a respektovány. Výsledné poměr (pro operaci : pro konzervativní postup) pak může být vodítkem ke způsobu léčby daného aneuryzmatu u pacienta. Přesto je využití těchto hodnotících škál relativně málo v praxi využíváno a objevují se i studie, které dokonce rozporují jejich indikační přínos.<sup>28</sup>

			Patient		Aneurysm		Treatment			
Patient	Age (single)	< 40 years	4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		40-60 years	3							
		61-70 years	2							
		71-80 years	1							
		> 80 years	0							
		Risk factor incidence (multiple)	Previous SAH from a different aneurysm							4
	Familial intracranial aneurysms or SAH		3							
	Japanese, Finnish, Inuit ethnicity		2							
	Current cigarette smoking		3							
	Hypertension (systolic BP > 140 mm Hg)		2							
	Autosomal-polycystic kidney disease		2							
	Current drug abuse (cocaine, amphetamine)		2							
	Current alcohol abuse		1							
	Clinical Symptoms related to UIA (multiple)	Cranial nerve deficit	4							
		Clinical or radiological mass effect	4							
		Thromboembolic events from the aneurysm	3							
		Epilepsy	1							
	Other (multiple)	Reduced quality of life due to fear of rupture	2							
		Aneurysm multiplicity	1							
Life expectancy due to chronic and/or malignant Diseases (single)	< 5 years	4	<input type="checkbox"/>							
	5 - 10 years	3								
	> 10 years	1								
Comorbid disease (multiple)	Neurocognitive disorder	3	<input type="checkbox"/>							
	Coagulopathies, thrombophilic diseases	2								
	Psychiatric disorder	2								
Aneurysm	Maximum diameter (single)	≤ 3.9 mm	0	<input type="checkbox"/>						
		4.0-6.9 mm	1							
		7.0-12.9 mm	2							
		13.0-24.9 mm	3							
		≥ 25 mm	4							
	Morphology (multiple)	Irregularity or lobulation	3							
		Size ratio > 3 or aspect ratio > 1.6	1							
	Location (single)	BasA bifurcation	5							
		Vertebral/basilar artery	4							
		AcomA or PcomA	2							
Other (multiple)	Aneurysm growth on serial imaging	4								
	Aneurysm de novo formation on serial imaging	3								
	Contralateral stenooclusive vessel disease	1								
Treatment	Age-related risk (single)	< 40 years	0	<input type="checkbox"/>						
		41-60 years	1							
		61-70 years	3							
		71-80 years	4							
		> 80 years	5							
	Aneurysm size-related risk (single)	< 6.0 mm	0							
		6.0-10.0 mm	1							
		10.1-20.0 mm	3							
		> 20 mm	5							
	Aneurysm complexity-related risk	High	3							
Low		0								
Intervention-related risk	Constant*		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	5	<input type="checkbox"/>				
									<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
									Favors UIA repair	Favors UIA conservative management

Obr. 1. UIATS – Unruptured Intracranial Aneurysm Treatment Score <sup>22</sup>

#### 4.7. Matematické modelování hemodynamiky

Vlastní proces modelování hemodynamických parametrů se skládá z několika kroků. Vytvoření 3D modelu se děje pomocí manuální či automatické segmentace. Jako zdrojová data se využívají angiografická vyšetření (3D angiografie, CT angiografie či MR angiografie). Každá z metod má své limitace (kalcifikace, tokové artefakty, apod.) Několik studií se snažilo posoudit vztah mezi různými zobrazovacími vyšetřeními.<sup>29,30</sup> V jedné takové studii porovnávali autoři výsledky CFD získané při segmentaci z CTA či DSA.<sup>29</sup> V závěru autoři konstatují, že i přes kvantitativní rozdíly v jednotlivých parametrech hemodynamiky mezi CTA a DSA segmentovanou skupinou, byly základní charakteristiky toku u obou skupin shodné.

V dalším kroku je na takto vytvořeném geometrickém modelu proveden výpočet s pomocí Navier-Stokesových rovnic, jež popisují proudění nestlačitelné vazké tekutiny. Použití numerického řešení Navierových-t rovnic v sobě obsahuje také předpoklad laminárního proudění. Jsou zkoumány možné vlivy jevů, které nejsou tímto modelem zachyceny, např. vliv turbulentního proudění nebo vliv změny viskozity v závislosti na rychlosti smyku.<sup>31</sup>

Tyto výpočty charakterizují proudění, tzn. podávají kompletní informaci o rychlosti tekutiny a tlaku na cévní stěnu a o veličinách z nich odvozených jako např. tenzor napětí. Díky neurčitosti v popisu oblasti a také zadaných okrajových podmínkách může být variabilita těchto veličin významná avšak určité globální odvozené veličiny - stěnové smykové napětí (wall shear stress, WSS) a oscilační smykový index (oscillatory shear index, OSI) se shodují pro určitou variaci v přesnosti numerických řešení<sup>32</sup>. Smykové napětí je definováno jako tlak, který působí paralelně s lumen cévy, krevním tokem. Oscillatory shear index pak popisuje rozdíl mezi vektorem WSS a tokem krve v průběhu srdečního cyklu.

Vývoj intrakraniálního aneuryzmatu můžeme rozdělit na 3 fáze: iniciaci, růst a stabilizaci. Jen malé procento aneuryzmat je nestabilních, progreduje a nakonec skončí rupturou. Právě růst, změna tvaru

a ruptura aneuryzmatu jsou ty situace, které se snažíme pomocí matematického modelování pochopit a odhadnout riziko vzniku těchto kritických fází vývoje.

## **5. Metodika**

### **5.1. Představení týmů a spolupráce**

Veškerý výzkum prezentovaný v této práci je výsledkem spolupráce velkého množství odborníků z různých oborů. Klinická data, operace, odběr histologických vzorků a zpracování grafického obrazu byly prováděny a získány z Neurochirurgické kliniky Univerzity J. E. Purkyně Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem, Neurochirurgické a neuroonkologické kliniky 1. LF UK a ÚVN Praha a také z Department of Neurosurgery, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA. Radiodiagnostická zobrazení byla provedena na Radiologické klinice Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem a Department of Radiology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA. Matematické modelování proběhlo na Matematickém ústavu Univerzity Karlovy a také na Department of Physiology and Biomedical Engineering, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA. Histologické zpracování vzorků aneurysmat proběhlo na Ústavu patologie a molekulární medicíny 2. LF UK a FN Motol.

### **5.2. Soubor pacientů**

Hemodynamiku mozkových aneurysmat měli vyšetřeni pacienti Neurochirurgické kliniky Univerzity J. E. Purkyně v Ústí nad Labem a také pacienti Neurochirurgie Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA. Vyšetření hemodynamiky bylo provedeno u pacientů s neprasklým i prasklým aneurysmatem. Co se týká klinického stavu, tak se jednalo o celé spektrum klinického obrazu, od pacientů s neprasklým aneurysmatem (dle škály Hunta a Hesse, HH 0), po pacienty v nejtěžším stavu bezvědomí (dle HH 1-5). U pacientů s neprasklým aneurysmatem jsme provedli kromě 3D zobrazovacího vyšetření (digitální substrakční angiografie – DSA, počítačová angiografie (CTA), magnetická rezonanční angiografie – MRA) také vyšetření rychlostí toku na vstupních cévách pomocí transkraniální dopplerometrie (TCD) nebo sekvencí fázového kontrastu na magnetické rezonanci PC-MR. Všichni pacienti podepsali informovaný souhlas se studii.

### **5.3. Zobrazovací vyšetření**

#### CT vyšetření

Vyšetření bylo provedeno na přístrojích Briliance iCT 128 nebo Ingenuity 128 (Philips, Holandsko) s rozlišením 0,3-0,7mm. Akvizice obrazu byla proto synchronizována s podáním kontrastní látky. Získaná zdrojová data (bez následných rekonstrukcí) byla ve formátu DICOM přenesena pomocí CD k následné manuální segmentaci.

#### MR vyšetření

MR angiografie byla provedena na přístroji Siemens Avanto 1.5 Tesla (Siemens, Erlangen, Německo) se submilimetrovou tloušťkou řezu a velikostí pixelu 0,7 mm. Pro zobrazení mozkových cév a intrakraniálních aneuryzmat jsme použili techniku time-of-flight (TOF).

Vyšetření bylo provedeno jak v akutní fázi pacientů s prasklým intrakraniálním aneuryzmatem (převažovalo vyšetření pomocí CT), tak i plánovaně u pacientů s neprasklým mozkovým aneuryzmatem. U sledovaných pacientů pak bylo toto vyšetření prováděno opakovaně s frekvencí 1x za 1-2 roky.

### **5.4. Měření rychlosti na vstupních cévách**

Hodnoty rychlostí toku na vstupní cévě byly buď získány u jednotlivých pacientů individuálně, nebo byly použity průměrné literární hodnoty.<sup>33</sup> Tyto jsou uvedeny v tabulce 2:

Střední rychlosti hlavních kmenů intrakraniálních tepen získané 4 modalitami					
Intrakraniální tepna	Fáze měření	4D PC MRI	2 PC MRI	TCCD	TCD
MCA (M1)	PSV	0,88 (0,13)	0,82 (0,20)	1,15 (0,20)	0,94 (0,15)
	EDV	0,38 (0,08)	0,36 (0,10)	0,47 (0,08)	0,43 (0,09)
BA (mid)	PSV	0,78 (0,19)	0,74 (0,26)	0,68 (0,21)	0,61 (0,11)
	EDV	0,36 (0,11)	0,30 (0,10)	0,33 (0,08)	0,32 (0,08)
ICA (C5)	PSV	0,83 (0,12)	N/A	N/A	0,70 (0,10)
	EDV	0,35 (0,06)	N/A	N/A	0,30 (0,06)
ICA (C7)	PSV	0,98 (0,14)	N/A	N/A	0,84 (0,14)
	EDV	0,44 (0,09)	N/A	N/A	0,39 (0,09)

Tab. 2. Průměrné literární střední hodnoty rychlostí v intrakraniálních tepnách.<sup>33</sup>

U individuálně kalkulovaných vstupních dat byla tato získána buď měřením na MR nebo pomocí transkraniální dopplerometrie (TCD). V případě MR byla použita sekvence fázového kontrastu (phase-contrast MR, PC-MR) na přístroji 1,5 Tesla Avanto (Siemens, Erlangen, Německo). Velikost voxelu činila 1,3 x 0,9 x 4,5mm. Další parametry byly následující: TE 6.5ms, TR 28ms, flip angle 10°, base resolution 256. Fáze zorného pole (field of view, FOV) byla 84,4 při kódování rychlosti 70-80-90 cm/s. U některých pacientů jsme získali data z TCD. Tato měření byla provedena na přístroji EZ-DOP (DWL, USA).

### 5.5. Segmentace mateřské cévy a aneuryzmatu

Abychom získali 3D obraz intrakraniálních cév a aneuryzmatu, provedli jsme manuální segmentaci. Data z CTA, MRA či DSA byla převedena ve formátu DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) do programu ITK Snap či Mimics 16.0. U aneuryzmat v přední části mozkového povodí jsme segmentaci zahájili v petrózním úseku karotidy, u aneuryzmat v zadním úseku pak přibližně 3 cm od junkce vertebrálních tepen do arteria basilaris. Distálně od aneuryzmatu pak byly hlavní větve segmentovány přibližně 3 cm od odstupu krčku výdutě. Část segmentací byla provedena 2 jedinci ke kontrole přesnosti segmentace a eliminaci lidské chyby jednotlivce.

## 5.6. Vytvoření 3D sítě

Vytvořená segmentace, neboli 3D pole jedniček a nul, je limitována rozlišením zobrazovací metody, které se pohybuje okolo 0.4mm. Povrchová síť je tvořena automatickým procesem tak, aby tvořila hladký povrch odpovídající dané segmentaci. Síť je dále vyplněna čtyřstěny s libovolně volitelnou jemností sítě. Síť je typicky jemnější v místech bifurkace cévy a na povrchu aneurysma.

## 5.7. Kalkulace hemodynamických parametrů

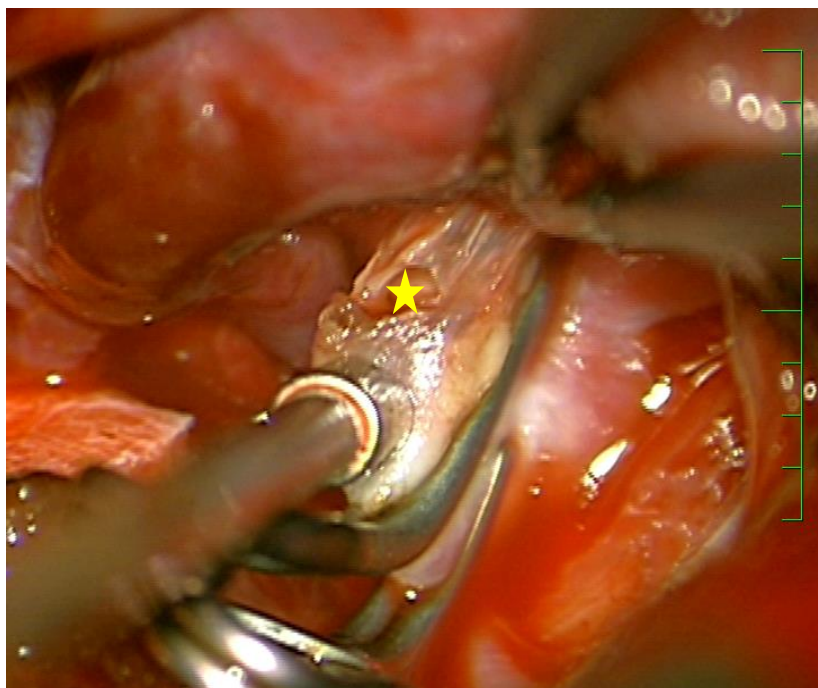
V dalším kroku je na takto vytvořeném geometrickém modelu proveden výpočet s pomocí Navierových-Stokesových rovnic, jež popisují proudění nestlačitelné vazké tekutiny. Použití numerického řešení Navierových-t rovnic v sobě obsahuje také předpoklad laminárního proudění. Jsou zkoumány možné vlivy jevů, které nejsou tímto modelem zachyceny, např. vliv turbulentního proudění nebo vliv změny viskozity v závislosti na rychlosti smyku.<sup>31</sup>

Tyto výpočty charakterizují proudění, t.j. podávají kompletní informaci o rychlosti tekutiny a tlaku na cévní stěnu a o veličinách z nich odvozených jako např. tenzor napětí. Díky neurčitosti v popisu oblasti a také zadaných okrajových podmínkách může být variabilita těchto veličin významná avšak určité globální odvozené veličiny - stěnové smykové napětí (wall shear stress, WSS) a oscilační smykový index (oscillatory shear index, OSI) se shodují pro určitou variaci v přesnosti numerických řešení<sup>32</sup>. Smykové napětí je definováno jako tlak, který působí paralelně s lumen cévy, krevním tokem. Oscillatory shear index pak popisuje rozdíl mezi vektorem WSS a tokem krve v průběhu srdečního cyklu.



## 5.8. Chirurgické ošetření aneuryzmat

Operace aneuryzmatu proběhla standardním způsobem. V celkové anestézii byla provedena laterální supraorbitální kraniotomie či pterionální kraniotomie pro přístup k aneuryzmatům v předním povodí Willisova okruhu, zatímco pro aneuryzmata zadního povodí (např. aneuryzmata zadní spodní mozečkové tepny, arteria cerebelli posterior inferior, PICA) jsme volili přístup pomocí far-lateral kraniotomie. Po otevření tvrdé pleny a vypreprování mateřské cévy a větví odstupujících u krčku aneuryzmatu jsme nasadili 1 nebo více klipů na krček aneuryzmatu. Patence okolních intrakraniálních cév a kompletní uzávěr aneuryzmatu byly potvrzeny pomocí kombinace peroperačního TCD a s využitím indocyaninové zeleně (indocyanine green – ICG). Pokud to bylo možné, byl vak resekován a vzorek odebrán k histologickému vyšetření. Místo ruptury bylo přítom u některých prasklých aneuryzmat perioperačně identifikováno (obr 2). Tvrdá plena (dura mater) byla zašita a kostní ploténka byla zpět fixována titanovými dlažkami, svorkami či kostními stehy. Následně byla rána sešita po vrstvách a sterilně kryta.



Obr. 2. Chirurgické léčba prasklého aneuryzmatu, vak uzavřen 2 zahnutými klipy, místo ruptury je označeno hvězdičkou, v okolí pak ztenčená, průhledná část stěny vaku

### **5.9. Hodnocení výsledků, korekce diskrepancí**

Výsledky byly vyhodnoceny multioborově v rámci celého týmu. Zahraničním konzultantem našich výsledků byl dr. Dragomir Daescu, Division of Physiology and Biomedical Engineering, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA, se kterým jsme řešili také finální podobu jednotlivých publikací. V jeho laboratoři proběhlo také část práce matematického modelování inktrakraniálních aneuryzmat.

## 6. Výsledky a diskuze

### 6.1. Význam hemodynamiky pro vznik mozkových aneuryzmat

*Sameš M., Orlický M., Vachata P., Hejčl A. P Com – P1 Aneurysm Formation in Patient with Bilateral Internal Carotid Occlusion. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg 2012; 73: 59-61 (IF 2017 0,947)*

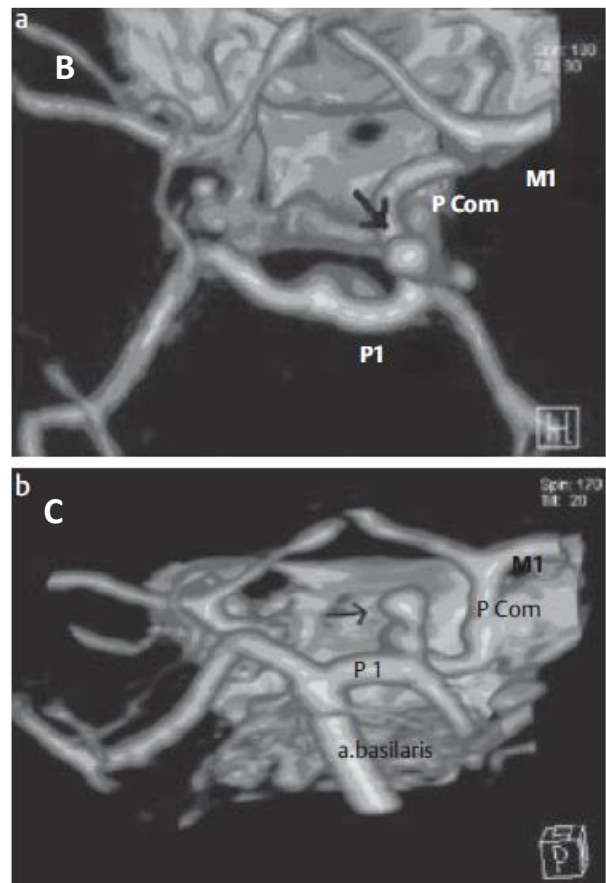
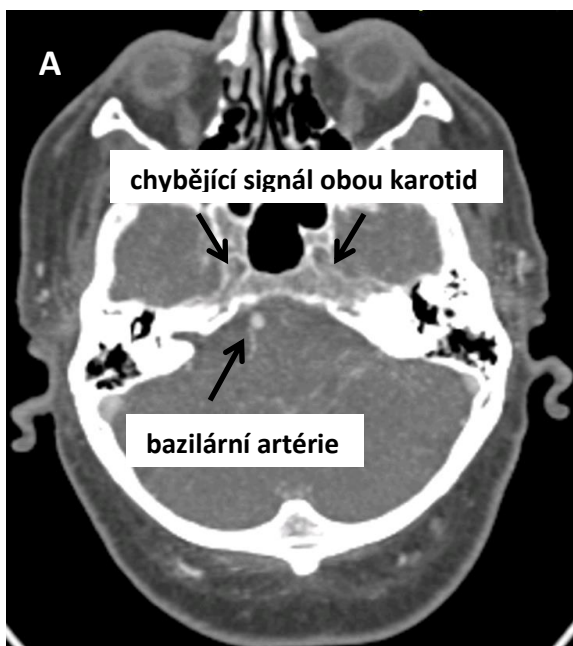
#### Úvod

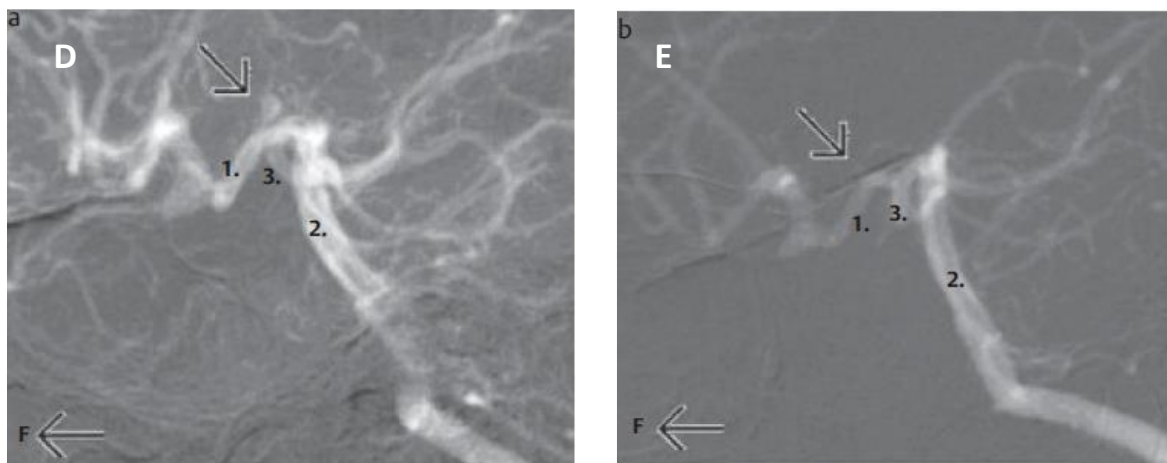
Ke vzniku mozkového aneuryzmatu dochází nepoměrem mezi hemodynamickou zátěží mozkové tepny a kvalitou stěny cévy, která může být porušena vrozenými defekty či získaným poškozením, např. hypertenzí či kouřením. Okluze magistralních supraaortálních tepen podkladě např. aplázie, aterogenní či iatrogenní obliterace se projeví zvýšeným průtokem přes kolaterální řečiště a Willisův okruh. Tato situace vede ke zvýšené hemodynamické zátěži tepen Willisova.<sup>34-36</sup> Okluze ACI a dalších tepen může být buď vrozená (aplázie, hypoplázie), iatrogenní (po chirurgickém či endovaskulárním uzavření, cíleném či Zatímco incidence idiopatické či iatrogenní okluze karotických tepen není známa. Riziko vývoje aneuryzmatu u vrozených vad (aplázie či ageneze) je velmi vysoké v literatuře se udává 19-67%.<sup>34,35,37,38</sup> Riziko vzniku aneuryzmatu u získané okluze karotidy (aterogenní, iatrogenní) je pak udáváno zhruba 6-8%.<sup>39</sup>

#### Metodika a výsledky

V naší vlastní práci jsme prezentovali případ prasklého intrakraniálního aneuryzmatu raritně lokalizovaného na junkci zadní komunikující artérie (PCom) a prvního úseku zadní mozkové tepny (P1). Tento pacient měl oboustranně uzavřené karotické tepny. Nešlo o agenezi či aplázii, neboť CT prokázalo normální velikost petrózních úseků karotických kanálů a CTA ukázalo krátké pahýly karotid několik centimetrů od karotické bifurkace na krku. Ruptura vedla k pravostranné hemiparéze.

Vstupní CT prokázalo SAK v pravé Sylviově rýze a bazálních cisternách. Iniciální vyšetření DSA neprokázalo žádné aneuryzma, avšak ukázalo obliteraci obou karotických tepen (nikoliv agenezi či aplázii). CTA po 3 týdnech prokázala aneuryzma junkce Pcom a P1 na pravé straně. Vak směřoval kraniálně s dobře diferencovatelným krčkem. Pokus o endovaskulární řešení nebyl úspěšný vzhledem k okluzi obou karotických tepen a nemožnosti dosáhnout krčku aneuryzmatu cestou vertebrobazilárního povodí. Cestou standardního pterionálního přístupu byla provedena klipáž aneuryzmatu rovným klipem. Komplikací výkonu byla dočasná paréza 3. hlavového nervu vpravo, která se téměř upravila po 2 měsících od dimise.





Obr. 3. Aneuryzma junkce PCom-P1. A. Na CTA jsou patrné chybějící vnitřní krkavice v karotickém kanále. NA 3D rekonstrukce v CTA zobrazení je patrné prasklé aneuryzma (označeno šipkou) v axiální (B) a koronární (C) rovině. Stejně aneuryzma patrná DSA před klipem (D) a po ošetření klipem (E), kdy je kompletně vyřešeno, bez residua plnění.<sup>40</sup>

## Diskuze

Tento případ raritně lokalizovaného aneuryzmatu demonstruje vliv změn v hemodynamice intrakraniálního řečiště na vývoj mozkových aneuryzmat. Riziko vývoje IA v souvislosti s vrozenými změnami, jako je ageneze či aplázie, je vyšší a předpokládá se, že činí někde mezi 19% a 67%.<sup>41</sup> Dle naší hypotézy vedlo ke vzniku aneuryzmatu hemodynamické přetížení junkce cév P1-PCoM při bilaterální okluzi obou karotických tepen. U všech případů se předpokládá, že délka okluze je přímo úměrná riziku vzniku aneuryzmatu vzhledem k delší době hemodynamického přetížení. Ateroskleróza postihuje převážně starší jedince, a proto lze dedukovat, že riziko vzniku aneuryzmatu je nižší než u vrozené okluze, avšak vyšší nežli u běžné populace. Navíc je rozdíl mezi unilaterální a bilaterální okluzí karotid. Lze předpokládat, že u unilaterální okluze je převážně přetížena kolaterální cirkulace přes kontralaterální ACI a přední komunikující artérii (ACoM), jak je popsáno u mnoha případů iatrogení okluze ACI, proto lze předpokládat vznik aneuryzmatu na bifurkaci ACI či v oblasti komplexu ACoM.<sup>34,36,37,42-44</sup> Naopak u bilaterální okluze je přetížené vertebrobasilární povodí a proto je riziko rozvoje aneuryzmatu v zadním povodí. U těchto pacientů lze doporučit skrínková vyšetření intrakraniálního aneuryzmatu, nejlépe pomocí MR angiografie cca s 3-letým intervalem.

Matematické modely vzniku nových intrakraniálních aneuryzmat poukazují na několik faktorů, které v souvislosti se změnou hemodynamiky vedou ke vzniku nových aneuryzmat. Jedním z faktorů je nestabilita toku, která může být generována již téměř na počátku intrakraniálního řečiště, neboli v karotickém sifonu<sup>45</sup>. S tím může souviset větší výskyt tzv. bočných aneuryzmat („side-wall aneurysm“) v oblasti C6 a C7 segmentu karotid.

Jednou z metod, jak zkoumat vznik nových aneuryzmat, je hodnocení hemodynamických parametrů u cév s aneuryzmaty, u kterých virtuálně aneuryzma odstraníme a studujeme hemodynamiku u cév v situaci bez aneuryzmatu.<sup>46-48</sup> Geers et al. tímto způsobem porovnali 10 pacientů s aneuryzmaty v A1 segmentu s 10 pacienty bez aneuryzmatu. V místě „odstraněné“ výdutě byly oblasti vysokého WSS a vysokého gradientu WSS, stejně jako oblast vysoké proměnlivosti WSS v čase<sup>46</sup>. Obdobně i další práce ukázala, že oblasti vysokého WSS korelovaly s místem vzniku bočních/nástěnných (side-wall) intrakraniálních aneuryzmat.<sup>47</sup> Další práce také podporují hypotézu, že aneuryzmata vznikají převážně v oblastech vysokého WSS.<sup>49,50</sup> Některé další práce ukazují spíše rozporuplné výsledky ve vztahu WSS a vzniku aneuryzmatu, jejich nevýhodou je však relativně nízký počet hodnocených výdutí.<sup>48,51</sup> Např. Doenit et al. popisují případ rychle vzniknuvšího aneuryzmatu kmene bazilární tepny během 44 dnů, u kterého došlo k ruptuře.<sup>52</sup> Při modelaci hemodynamiky místo vzniku aneuryzmatu korelovalo s oblastí nízkého smykového napětí. Během růstu aneuryzmatu smykové napětí dále klesalo.

Jednou ze schopností cév je udržovat stabilní hodnotu WSS k zajištění metabolických potřeb vyživovaných orgánů a zároveň minimalizace ztráty energie třením.<sup>53</sup> Chronický nárůst toku je dán např. kolaterálním tokem při stenose či obliteraci jiné cévy či zvýšenými metabolickými požadavky vyživované tkáně. Takový tok vede ke zvýšení WSS a tím potřeby zvýšit průměr dané cévy. Příkladem může být zvětšení karotické tepny při kontralaterální okluzi nebo právě zvětšení bazilární tepny při okluzi obou karotických tepen. Schopnost cév reagovat na změny v hemodynamice a hemodynamické inzulty je dána převážně reakcí endoteliálních buněk (EB). EB reagují jako sensory

smykového napětí na stěně cévy.<sup>54</sup> Smykové napětí reguluje průměr, strukturu cév, jejich remodelaci a s tím souvisejících patologických změn. Na jednu stranu je schopnost cév remodelovat se při elevaci smykového napětí fyziologická, na druhou stranu vysoké WSS vede pak ke změně architektury cévy, ke zvýšené tortuozitě a tím k patologickým změnám jako jsou dolichoektázie, ateroskleróza či rozvoj fuziformních aneuryzmat. Rozvoj sakulárních aneuryzmat v bifurkacích cév je podmíněn vysokým WSS. Tento může být navíc potencován kompenzací toku např. při okluzi karotidy či její iatrogenní obliteraci. Také několik studií intrakraniálních cév před a po vzniku aneuryzmatu ukázalo, že aneuryzma vzniká právě v místě původně vysokého smykového napětí.<sup>50,55</sup> Mnoho studií tedy ukazuje, že vysoké fokální smykové napětí navíc potencované obliterací jedné či více magistrálních tepen je rizikovým pro vznik intrakraniálního aneuryzmatu. Toto bylo verifikováno i experimentálními studiemi na laboratorních potkanech. U potkanů s indukovanou hypertenzí a poruchou pojivové tkáně právě ligace a. carotis communis vedla k rozvoji aneuryzmatu v kontralaterálním karotickém povodí. Byl to právě hemodynamický inzult, který vedl k iniciaci procesu rozvoje aneuryzmatu. Dle další experimentální studie dochází k rozvoji aneuryzmatu v té části bifurkace, kde se kombinuje faktor vysokého WSS s pozitivním WSS gradientem při akceleraci toku.<sup>50</sup> Vznik aneuryzmatu pak provází ztenčení lamina media a počáteční dilataci stěn již 2 dny po obliteraci obou karotických tepen v experimentálním modelu králíka. Bifurkace a vnější stěna cév v jejich ohybu je vystavena chronickému vysokému WSS, který vede ke vzniku intrakraniálních aneuryzmat.

Vysoké smykové napětí vede k poruše funkce endoteliálních buněk. Endoteliální buňky pak pomocí signalizačních molekul modelují stěnu cév.<sup>56</sup> Mezi takové molekuly patří cyklooxygenáza 2 (COX2), prostaglandin E<sub>2</sub> syntáza (PGES), které iniciují zánět. Superoxidové radikály pak mohou vést k aktivaci metaloproteináz (MMP), jejichž proteolytická aktivita vede k porušení lamina elastica interna (LEI), ztenčení cévní stěny, dilataci stěny. Infiltrace zánětlivých buněk se objevuje v cévní stěně až později. Prozápětivé faktory, které jsou přítomny v cévní stěně, jsou cytokiny IL-1 $\beta$  a MCP-1 a adhezivní molekuly ICAM-1 a VCAM-1. U experimentálních modelů, kde je dominantním faktorem vysoký WSS není zánětlivá reakce zjevná. Rychlý tok krve v místě bifurkace neumožňuje dost času pro adhezi

zánětlivých buněk ke stěně. Leukocyty se uchytí ke stěně při WSS okolo 0,4Pa, zatímco v místě bifurkace bývá WSS kolem 10 Pa. Nicméně při dilataci cévní stěny pak může dojít ke změně charakteru toku, místním recirkulacím, zpomalením toku, snížení WSS a adhezi zánětlivých buněk ke stěně cévy.

Jeden z modelů vychází z předpokladu, že hlavní složkou cévní stěny, která je zodpovědná za absorpci hemodynamické zátěže, jsou kolagenová vlákna. Cyklus vývoje a přeměny kolagenových vláken je pak zodpovědný za růst aneuryzmatu.

Narůstající počet studií poukazuje na to, že základním faktorem vedoucím ke vzniku intrakraniálních aneuryzmat je zánět. Tento je nastartován hemodynamickým poškozením stěny cévy a vede k rozpadu extracelulární matrix metaloproteinázami a k apoptóze hladkých svalových buněk. Tento proces vede k zeslabení cévní stěny, její dilataci a tedy k rozvoji aneuryzmatu. Základními kameny, které souvisí se zánětem a následným poškozením cévní stěny, jsou makrofágy a hladké svalové buňky. Makrofágy jsou ve stěně aneuryzmat přítomny ve 2 formách: buď jako M1 (prozánětlivé), nebo jako M2 makrofágy (protizánětlivé).



## 6.2. Detekce mozkových aneuryzmat

*Štěpán-Buksakowska I., Accurso J.M., Diehn F., Huston J., Kaufmann T.J., Luetmer P.J., Wood C.P., Yang X., Blezek D.J., Carter R., Hagen C., Hořínek D., Hejčl A., Roček M., Erickson B.J. Computer-Aided Diagnosis Improves Detection of Intracranial Aneurysms in a Clinical Setting. Am J Neuroradiol. 2014;35(10):1897-902. (IF 2017 3,653).*

### Úvod

Zvyšující se detekce mozkových aneuryzmat je významným faktorem, který vede ke zvýšenému počtu pacientů se záchytem asymptomatického aneuryzmatu v neurochirurgické praxi. Přispívá k tomu rozvoj převážně neinvazivním neuroradiodiagnostických metod, jako jsou angiografie založená na počítačové tomografii (CTA) či MRA. Výhodou MR angiografie je možnost opakovaného vyšetření bez zatížení pacienta rentgenovým zářením a je často využívána právě k detekci a dlouhodobém sledování pacientů s neošetřeným aneuryzmatem, nebo u pacientů po endovaskulárně ošetřeném aneuryzmatu. U pacientů po klipu aneuryzmatu se naopak využívá CTA, neboť titanové klipy způsobují významný artefakt znemožňující správné hodnocení eventuálního zbytku (residua) mozkové výdutě či jeho progresi.

Nejčastější technickou MR jsou tzv. TOF. Jedná se o metodu, kdy se zobrazuje tok v zobrazovaném řezu. Je založena na fenoménu zvýraznění tekoucích spinů a tedy zvýšenému signálu v řezu oproti stacionárním spinům. Starší studie ukazují sensitivitu MRA při detekci mozkových aneuryzmatů mezi 67-89%, avšak pouze 35-56% u aneuryzmatů pod 5mm. Novější studie pak ukazují sensitivitu MRA až 96,7%, což už je srovnatelné s digitální substrakční angiografií (DSA).<sup>57-59</sup> Nicméně senzitivita MRA k detekci malých (< 5-7mm) či velmi malých (< 3mm) aneuryzmatů je významně nižší<sup>60,61</sup>. Jednou z metod dostatečně citlivé detekce intrakraniálních aneuryzmatů na MRA je využití počítačových algoritmů k detekci aneuryzmatů (computer-aided diagnosis, CAD).<sup>62,63</sup> V naší vlastní práci jsme hodnotili přínos CAD v detekci malých aneuryzmatů pro běžnou klinickou praxi.

## Metodika a výsledky

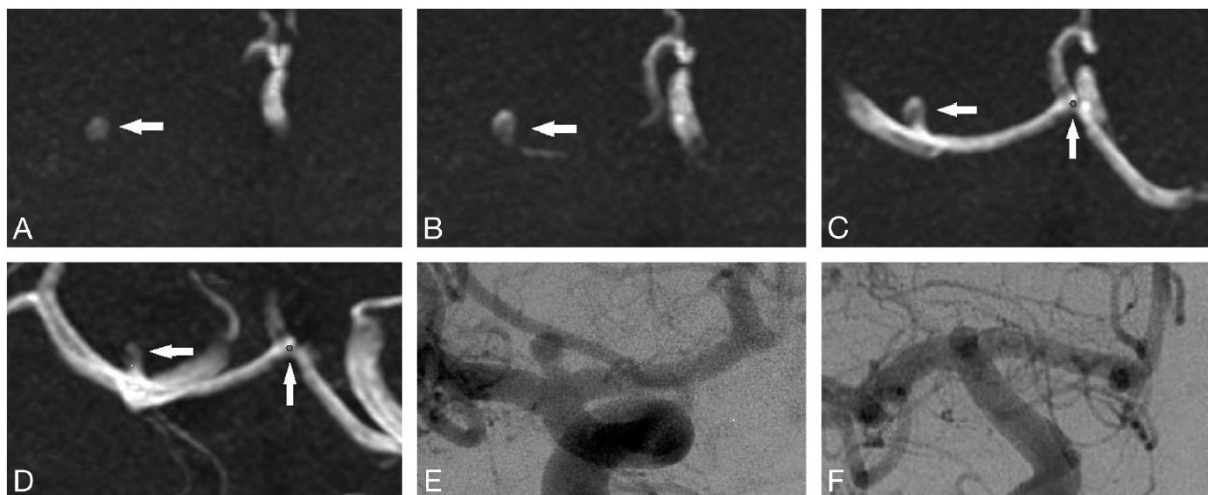
Provedli jsme hodnocení detekce aneuryzmat u 48 jedinců, kteří podstoupili MRA na různých MR přístrojích, dominantně 1,5 T, ale také 3,0 T. Devět jedinců mělo aneuryzma, zatímco 39 nikoliv. Celkem bylo na snímcích 11 aneuryzmat. Šest zkušených radiologů se účastnilo této studie, 5 z nich bylo neuroradiologů, a 1 obecný radiolog, kteří byli v praxi v průměru od 4 do 22 let. Hodnocení snímků bylo provedeno nejprve bez CAD a poté s CAD s rozdílem 5 týdnů mezi oběma čteními. Výsledky z DSA byly přitom brány jako reference. Velikost aneuryzmat se pohybovala od 1,1 do 6,0 mm. Dva nezávislí radiologové pak hodnotili, zdali místo označené jako aneuryzma, bylo správné či nikoliv. Správně se počítalo do 1 cm od skutečné lokalizace aneuryzmatu.

Vlastní CAD algoritmus detekoval 10 z 11 aneuryzmat (91%). Jedno aneuryzma o velikosti 4,2 mm nebylo systémem CAD detekováno (obr. 4). Důvodem byl nejspíše tvar aneuryzmatu, neboť tento připomínal tvarem cévu. Radiology byla všechna aneuryzmata detekována při použití CAD. Pět aneuryzmat bylo nalezeno jen s použitím CAD a každé z aneuryzmat nebylo detekováno aspoň 1 radiologem bez použití CAD. Celkově došlo s použitím CAD ke zvýšení senzitivity detekce intrakraniálních aneuryzmat u radiologů ve studii z 55,6-88,9% na 77,8-100%. Zároveň však vedlo použití CAD k lehkému snížení specifity ze 74,4-84,6% na 66,7%-79,5% a tedy i přesnosti ze 77,78% na 77,10%. Toto je dáno zvýšeným počtem falešně pozitivních výsledků. K tomu závěru dospěly i jiné radiologické studie s použitím metodiky CAD.<sup>64,65</sup>

## Diskuze

Lze předpokládat, že obdobné systémy budou v budoucnosti využívány v neuroradiologii a může to tak vést k dalšímu zvýšenému zachytu neprasklých mozkových aneuryzmat, zvláště těch malých a velmi malých. Dle současných indikačních kritérií se doporučuje velmi malá aneuryzmata sledovat, nežli aktivně řešit. Nicméně vše záleží na lokální politice každého neurochirurgického oddělení.

Dle našich výsledků může být CAD přínosné pro vlastní detekci mozkových aneuryzmat jak z více důvodů. Několik MRA vyšetření mělo relativně nízký poměr signálů vůči šumu a také intenzitu signálu různých hodnot. CAD tak může pomoci s detekcí pro MRA vyšetření nižší kvality. Zároveň u nejnovějších 3T MR přístrojů se objevuje opačný problém. Zvýšený signál vede k zobrazení většího množství cév a tedy problému překrytí aneuryzmatu, s čímž může právě CAD opět napomoci. Důležitým faktorem je také to, že CAD v naší studii nevede k prodloužení času hodnocení MRA radiology, což zvyšuje jeho užitečnost pro klinickou praxi.



*Obr. 4. Intrakraniální aneuryzma, které nebylo CAD systémem rozpoznáno. Domníváme se, že příčinou opomenutí aneuryzmatu byl relativně konzistentní rozměr vaku až k apexu, bez zjevného zaoblení, jak je v CAD algoritmu nastaveno. Toto aneuryzma však bylo neuroradiology detekováno jak s pomocí CAD, tak bez něj.<sup>66</sup>*

Zvýšená detekce intrakraniálních aneuryzmat souvisí s pokračujícím rozšiřováním neuroradiologické diagnostiky. Dalším významným krokem je pak její zdokonalování. Lepší dostupnost také souvisí s neinvazivností současné diagnostiky. Zatímco v 90. letech ještě stále dominovala DSA v diagnostice aneuryzmat, od nového tisíciletí již převládá diagnostika pomocí CT a MR angiografie. Indikace k provedení takového vyšetření jsou z toho důvodu „měkčí“. Dalším faktorem je zvyšující se kvalita

přístrojové techniky. 3T MR skenery jsou dnes již běžnou součástí velkých nemocnic v ČR, stejně jako špičkové CT přístroje.

Dalším posunem je využití různých algoritmů k detekci intrakraniálních aneuryzmat. DSA zůstává zlatým standardem v diagnostice. Avšak v současnosti dominují neinvazivní diagnostiky, MRA či CTA. MR angiografie se často využívá jako při sledování pacientů s intrakraniálním aneuryzmatem vzhledem k absenci radiačního záření. Na druhou stranu tokové artefakty mohou vést k falešně negativním výsledkům v zobrazení intrakraniálních aneuryzmat. Starší studie ukázaly, že senzitivita MRA v porovnání s DSA je 67-89%, avšak při diagnostice malých aneuryzmat pod 5mm je senzitivita pouze 35-56%. Na druhou stranu vývoj v MR zobrazení pokračuje a recentní studie ukazují senzitivitu až 96,7%. Počítačové programy, které pomáhají diagnostice (CAD – computer-aided diagnosis), byly testovány v jiných studiích. Zdá se, že tyto systémy zvyšují diagnostickou přesnost jak u obecných radiologů, tak i u neuroradiologů. Novější a kvalitnější MR skeny mohou zvýšit senzitivitu záchytu intrakraniálních aneuryzmat, na druhou stranu zvýšený signál může vést i k nárůstu falešně pozitivního záchytu IA při překryvu cév, apod. Vzhledem k různě aktivnímu přístupu jednotlivých pracovišť ve světě k preventivnímu řešení malých aneuryzmat může diagnostika mít vliv na klinický postup u těchto pacientů.

### 6.3. Změny hemodynamiky při růstu intrakraniálního aneuryzmatu

*Nordahl ER, Uthamaraj S, Dennis K, Sejkorová A, Hejčl A, Hron J, Švihlová H, Lanzino G, Kallmes D, Suzen YB, Dragomir-Daescu D. Morphological and hemodynamic changes during cerebral aneurysm growth. Am J Neuroradiol. (v recenzním řízení). (IF 2017 3,653).*

#### Úvod

Identifikace rizikových aneuryzmat je zásadním faktorem při rozhodování o jejich preventivním ošetření. Jedním z všeobecně uznávaných rizikových faktorů je růst aneuryzmatu v průběhu času.<sup>5</sup> Na druhou stranu existuje velmi málo studií, které by se zabývaly modelováním hemodynamiky ve vztahu k růstu aneuryzmat.<sup>67-70</sup> Navíc stále není zřejmé, zdali růst intrakraniálních aneuryzmat souvisí právě s nízkým či vysokým smykovým napětím.<sup>56,67</sup> Proto jsme ve spolupráci s Mayo Clinic provedli studii hodnotící hemodynamické faktory u pacientů s dokumentovaným růstem intrakraniálních aneuryzmat.

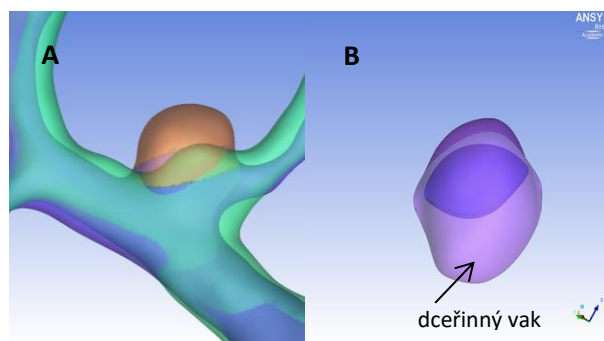
#### Metodika

Bylo provedeno hodnocení hemodynamických parametrů u 4 aneuryzmat 4 různých pacientů, u kterých byl v průběhu 2 až 8 let zaznamenán růst mozkové výdutě v rozsahu od 1 do více než 7 mm (obr. 5). Jednalo se o 2 aneuryzmata na vnitřní karotické tepně a 2 aneuryzmata střední mozkové tepny (ACM – arteria cerebri media). Krev byla modelována jako homogenní Newtonovská kapalina o hustotě  $1050 \text{ kg/m}^3$  s dynamickou viskozitou  $0,0035 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ . Kalkulace byla provedena ve 4 srdečních cyklech o délce 1 sekundy. Na odstupě byl tlak  $0 \text{ Pa}$  a cévy byly modelovány jako tuhé trubky. Výsledné parametry pak byly kalkulovány v několika rovinách: V kolmé a podélné ose k vaku aneuryzmatu. Další rovina pak byla paralelně k hlavnímu proudu krve směrem do vaku. Hodnotily se

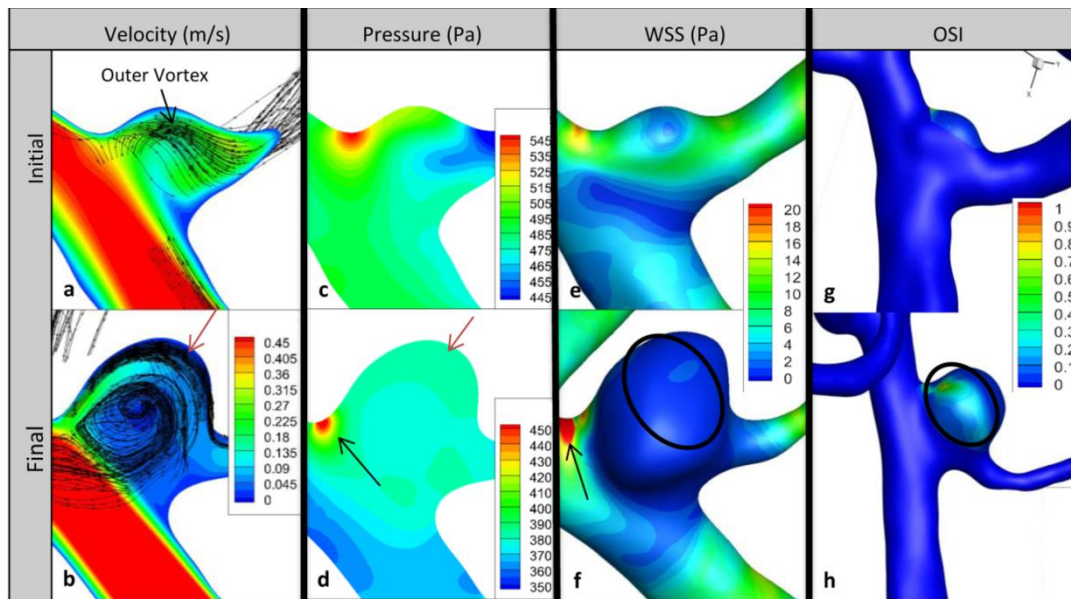
tyto hemodynamické parametry: oscilace smykového napětí (OSI), průměrný WSS (average WSS, AWSS) a maximální WSS (maximum WSS, MWSS).

## Výsledky

Společným rysem všech 4 aneuryzmat byl růst v oblastech s vysokým tlakem a nízkým smykovým napětím (obr. 6). Tok krve podél stěny byl v takovém místě pomalý. Místa růstu byla poblíž hlavního proudu krve uvnitř vaku. V průběhu času přitom došlo k relativnímu snížení rychlosti a tlaku v těchto oblastech růstu. Bylo zaznamenáno také výrazné zvětšení oblasti nízkého smykového napětí. Oblasti vysokého OSI se zvětšily, ale opět spíše v místech mimo oblast růstu.



Obr. 5. Zobrazení růstu 2 sledovaných aneuryzmat.



Obr. 6. Charakteristiky hemodynamických parametrů v úvodní fázi a na konci sledování jednoho z aneurysmat. Obrázky (a,b) prezentují změny v rychlosti mezi iniciální a konečnou fází aneurysmatu, červené šipky ukazují oblasti o nízké rychlosti hraničící s oblastmi vysoké rychlosti, tedy v místech, kde došlo k růstu (obr.b). Obrázky (c, d) ukazují změny tlaku v čase, červená šipka poukazuje na oblast vysokého tlaku, kde došlo k růstu výdutě, a černá šipka pak mění se tlak v krčku aneurysmatu (d). Obrázky (e,f) znázorňují změny ve WSS mezi vstupní a následnou kontrolou, kde černá šipka znázorňuje měnící se WSS v oblasti krčku a černá kružnice pak oblast nárůstu WSS. Obrázky (g,h) ukazují měnící se OSI mezi vstupní a následnou kontrolou, černá kružnice opět znázorňuje oblast snížení vysokého OSI v čase.

## Diskuze

Existuje málo studií, které by se zabývaly růstem aneurysmat v čase ve vztahu k hemodynamickým parametrům.<sup>67-70</sup> Předchozí studie ukázaly, že dominantní část růstu vaku aneurysmatu probíhá v oblastech s nízkým smykovým napětím a vysokým OSI.<sup>69,70</sup> Jedna z těchto studií byla provedena u 7 rostoucích aneurysmat, u kterých autoři identifikovali místo růstu v oblastech nízkého smykového napětí.<sup>70</sup> Ke stejnému závěru jsme dospěli i my na zdokumentovaném růstu 4 aneurysmat. Hlavní část růstu opravdu probíhala v místech nízkého smykového napětí, avšak poblíž hlavního víru jsme našli oblasti vysokého WSS s nízkou rychlostí poblíž cévní stěny. Dvě z našich 4 aneurysmat byla nástěnná (side-wall) aneurysmata, další 2 pak aneurysmata na bifurkaci cév. Zatímco nástěnná

aneuryzmata rostla spíše sféricky společně s krčkem, aneuryzmata na bifurkaci rostla do výšky, měla vyšší poměr mezi výškou vaku a krčkem (aspect ratio).

Na rozdíl od jiných studií jsme nepotvrdili vysoký OSI v oblasti růstu aneuryzmat.<sup>69,70</sup> Místo toho se významná část růstu odehrála v oblastech nízkého OSI. Při následných vyšetřeních se ukázalo, že se jednalo o oblasti se sníženou rychlostí a tlakem. V čase došlo take ke zvětšení oblasti nízkého WSS, což může vést k potenciaci dalšího růstu.

Druhým cílem studie bylo posoudit vliv hemodynamických parametrů a porovnat je s dalšími studiemi, které ukázaly, že vysoké smykové napětí a fluktuační jeho gradientu vedou k remodelaci tvaru vaku v oblasti krčku.<sup>67,69,71,72</sup> Naše výsledky ukázaly, že vysoké smykové napětí, vysoký tlak, rychlost, OSI a vysoké gradienty těchto veličin vedou, na rozdíl od aneuryzmatu jako celku, skutečně vedou k remodelaci v oblasti krčku. Tato změna tvaru vedla k posunu místa na stěně, proti které jde hlavní proud krevního toku, stejně jako rozšíření této vtokové zóny.

Na rozdíl od výzkumu růstu intrakraniálních aneuryzmat existuje velké množství publikací, které se zabývají jejich vznikem a rupturou; tyto studie přitom vycházejí většinou jen z jednoho časového období.<sup>67-70</sup> U studie využívající laboratorní modelování, která analyzovala růst aneuryzmatu po 1 roce zjistila, že nebyl rozdíl v kvantitativních parametrech hemodynamiky.<sup>68</sup> Jedinou změnou byla situace, kdy původně vysoké napětí v sekundárním vaku aneuryzmatu se po roce snížilo. Naše studie přitom ukázala, že změny v čase závisí na velikosti růstu a charakterem toku krve do aneuryzmatického vaku.

Naše výsledky tedy ukazují, že k růstu aneuryzmatu dochází v místech vysokého tlaku, nízkého smykového napětí a nízké rychlosti hlavního proudu krve v těsné blízkosti cévní stěny. Nicméně tato studie je založena na malém počtu aneuryzmat a jistě bude nutné tyto výsledky potvrdit na větším počtu vzorků. Proto také nyní pracujeme a sbíráme data z více pracovišť ve spolupráci s Mayo Clinic, abychom získali větší soubor k dalšímu hodnocení.



#### 6.4. Změny hemodynamiky při vývoji a ruptuře intrakraniálního aneuryzmatu

*Sejkorová A, Dennis KD, Švihlová H, Petr O, Lanzino G, Hejčí A, Dragomir-Daescu D. Hemodynamic changes in a middle cerebral artery aneurysm at follow-up times before and after its rupture: a case report and a review of the literature. Neurosurg Rev. 2017 Apr;40(2):329-338. (IF 2017 2,255).*

##### Úvod

Hemodynamické parametry se mohou v čase a vývoji mozkového aneuryzmatu měnit; tyto změny přitom mohou přispívat k riziku jeho ruptury. Změny hemodynamiky v čase v aneuryzmatu ve vztahu k místu ruptury nebyly doposud u aneuryzmat studovány, neboť takových případů je obecně v klinické praxi minimum. Pokud dojde následně k ruptuře aneuryzmatu, které bylo předtím sledováno a opakovaně zobrazeno např. pomocí CTA, MRA či dokonce DSA, navíc s možností identifikace místa ruptury, jedná se o situaci velmi výjimečnou.

##### Metodika

V naší práci jsme popsali takový případ 53-leté pacientky s diagnostikovaným nazofaryngeálním karcinomem (WHO II) v klinické fázi IIB, která prodělala radioterapii s 3 cykly chemoterapie. V rámci skríninku bylo provedeno i CT mozku s CT angiografií a bylo diagnostikováno 5mm nepraské aneuryzma střední mozkové tepny. Bylo doporučeno sledování a po 5 měsících byla provedena kontrola. Následná CT angiografie ukázala zvětšené bilobulární aneuryzma v bifurkaci ACM a bylo navrženo DSA vyšetření s cílem ošetření aneuryzmatu. Nicméně pacientka toto odmítla vzhledem k celkové špatné zdravotní situaci po chemoterapii. Po 3 měsících tak bylo provedeno nové DSA s pokusem coilingu aneuryzmatu, nicméně neúspěšným. Byla dohoda o dalším sledování vzhledem k předpokladu relapsu onkologického onemocnění. Po 5 letech a 4 měsících od primární diagnózy aneuryzmatu došlo k ruptuře. Pacientka byla ve stavu stupně III dle Hunt-Hesse. Vstupní CT mozku prokázalo difúzní subarachnoidální krvácení. Byl proveden coiling, při kterém došlo k perforaci vaku a rebleedingu kontrolovaném coilingem. Následně byla pacientka převezena akutně na operační sál,

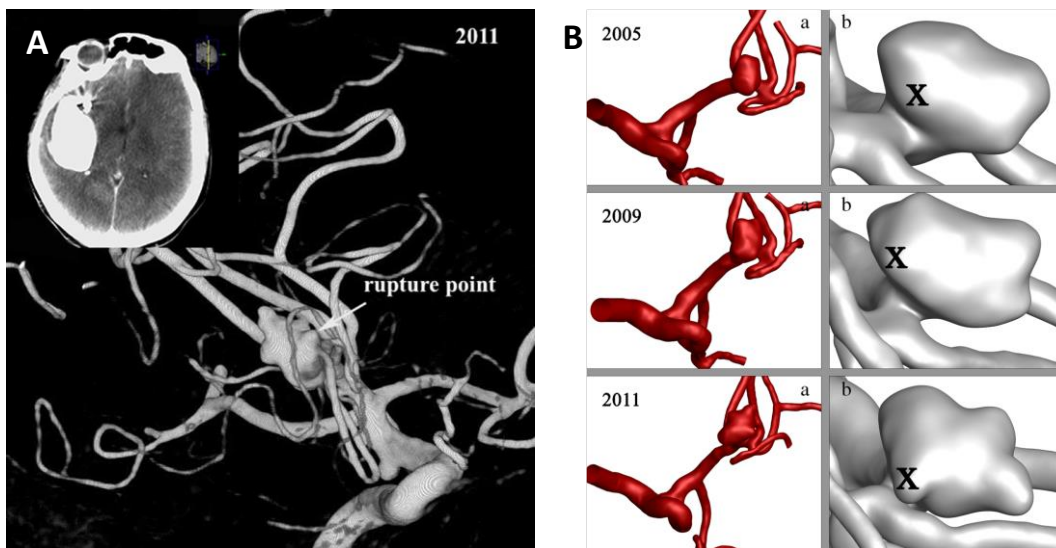
hematom byl evakuován a zavedena zevní komorová drenáž. Pacientka se zotavila a chodí na pravidelné kontroly.

Získaná CTA a DSA data z let 2005 až 2011 byla zpracována a byla provedena CFD analýza v průběhu času. Segmentace cév a aneuryzmatu byla provedena ze 3 vyšetření v průběhu let (2005, 2009 a 2011). K segmentaci a vytvoření 3D modelu byl použit program Mimics 16.0 (Materialise, Leuven, Belgie). Vstupní a výstupní cévy byly ukončeny u všech 3 modelů na stejném místě a zároveň co nejdále od vaku. K vytvoření 3D sítě složené ze 6-stěnů byl použit program ICEM CFD (ANSYS, Canonsburg, PA, USA). Následně byl použit program ANSYS Fluent 16.1 k simulaci parametrů hemodynamiky. Krev byla modelována jako homogenní nestlačitelná tekutina s laminárním prouděním a cévy byly modelovány jako nestlačitelné trubky. Hustota krve byla kalkulována jako  $1050 \text{ kg/m}^3$  a dynamická viskozita  $0,0035 \text{ Pa/s}$ . Na konci odstupujících cév byl předepsán tlak  $0 \text{ Pa}$ . Kalkulace byly provedeny po simulaci 4 srdečních cyklů o trvání 1 sekundy. Místo ruptury bylo označeno dle 3D DSA snímků.

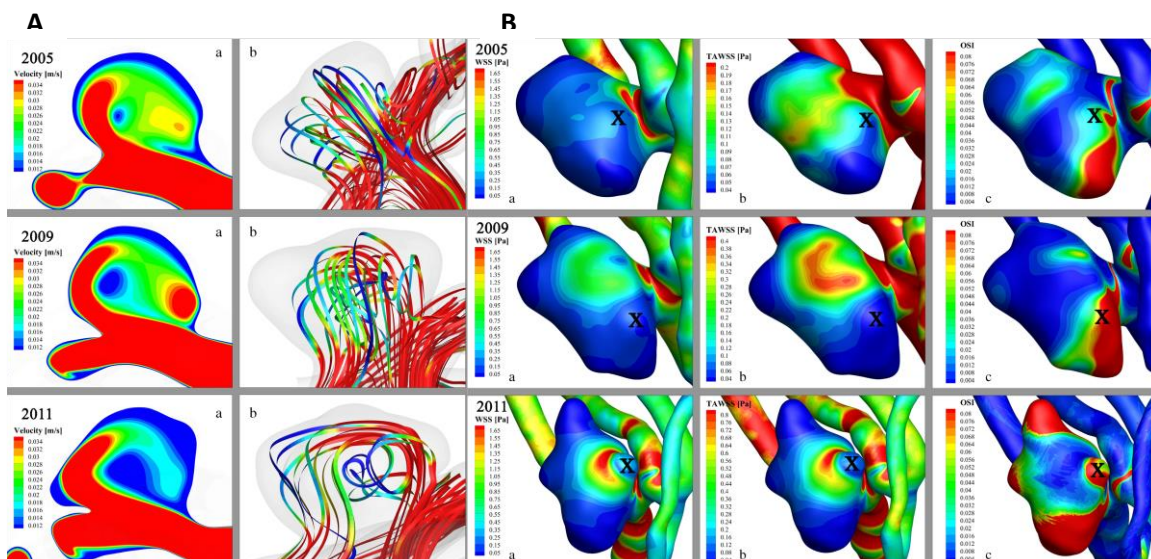
## Výsledky

Během času došlo k růstu a změně tvaru aneuryzmatu. Celková výška vaku narostla o 35% a došlo ke vzniku 2 dceřiných vaků. U jednoho z nich došlo k ruptuře. Zajímavostí je, že parametr aspect ratio čili poměr mezi výškou vaku a průměrem krčku aneuryzmatu v průběhu času klesal. Vyšší AR je přitom považováno za rizikový faktor prasknutí aneuryzmatu. Charakter toku krve uvnitř vaku byl komplexní. Mezi lety 2009 a 2011 došlo k nárůstu WSS o 473% a střední rychlosti v místě dceřiného vaku o 464% k nárůstu hodnoty OSI o 105% ve vaku a o 91% místě ruptury. Tlak v místě ruptury poklesl o 20% a ve vaku o 27%. Po ruptuře bylo OSI stabilní v místě ruptury, zatímco ve vaku došlo k výraznému nárůstu o 170%.

Při hodnocení hemodynamiky u popsaného aneuryzmatu jsme pozorovali komplexní charakter toku, který se měnil v průběhu srdečního cyklu. Postupně došlo také k posunu vtokového proudu krve (impingement region) směrem k oblasti budoucí ruptury. Dále jsme pozorovali pokles smykového napětí a zpomalení toku v místě jednoho ze sekundárních vaků, u kterého následně došlo k ruptuře a významnému nárůstu WSS ve vaku aneuryzmatu.



Obr.7. A. Aneuryzma ACM zobrazené pomocí 3D DSA v době ruptury aneuryzmatu. CT po endovaskulárním ošetření aneuryzmatu ukazuje hematom v pravém frontálním a temporálním lalok. Ventrálně od hematomu je patrný artefakt po coilingu aneuryzmatu. B. Vývoj aneuryzmatu patrný na 3D DSA. X – označení místa ruptury v oblasti sekundárního vaku.



Obr. 8. Vizualizace toku uvnitř aneuryzmatu v systole v průběhu let. V roce 2005 je patrný relativně jednoduchý vír. Mezi lety 2005 a 2009 se směr proudu posouvá směrem k místu budoucí ruptury. Mezi lety 2005 a 2011 je patrný posun k větší komplexnosti toku. Obrázek B ukazuje vývoj hemodynamických parametrů (WSS, TAWSS a OSI) v průběhu času. Je zjevné snížení TAWSS f průběhu času v místě ruptury. Mezi lety 2005 a 2009 došlo ke zvýšení OSI ve vaku a v místě ruptury; mezi lety 2009 a 2011 bylo OSI beze změn v místě ruptury, zatímco ve vaku došlo k významnému nárůstu. X – místo ruptury.

Hemodynamický parametr	Lokalizace	Rok		
		2005	2009	2011
Střední TAWSS (Pa)	Vak	0,107	0,133	0,14
	Mateřská tepna	0,57	0,519	0,905
	Místo ruptury	0,099	0,065	0,316
Maximální TAWSS (Pa)	Vak	2,303	6,133	5,444
	Místo ruptury	0,583	0,375	2,066
Minimální TAWSS (Pa)	Vak	0,003	0,001	0,001
	Místo ruptury	0,041	0,016	0,06
Normalizovaný TAWSS	Vak	0,188	0,257	0,155
	Místo ruptury	0,174	0,126	0,349
LSA (%)	Vak	57,4	36,3	58,7
	Místo ruptury	22,1	64,1	16
OSI	Vak	0,02396	0,049	0,1322
	Místo ruptury	0,03489	0,06664	0,06694

Tauka 3 . Průměrné hodnoty hemodynamických parametrů v průběhu srdečního cyklu v průběhu 6-letého sledování pacienta.

## Diskuze

Aneuryzmata bifurkace střední mozkové tepny (ACM) jsou spolu s aneuryzmaty na přední komunikující tepně (ACom) dle lokalizace těmi nejčastějšími. Porozumění jejich patofyziologii a hemodynamickým změnám je proto pro klinickou praxi přínosné. Naše studie poukázala na význam změn hemodynamických parametrů v čase vzhledem k ruptuře aneuryzmatu. Ve vztahu k charakteru toku naše studie ukázala, že v průběhu času došlo k rozvoji nestabilního komplexního toku s měnící se oblastí na stěně aneuryzmatu, proti které mířil hlavní proud krve směřující do jeho vaku. Cebal et al. rozdělil intrakraniální aneuryzmata dle typu toku uvnitř vaku do 4 skupin a všechny typy byly u

aneurysmat ACM zastoupeny.<sup>73</sup> Nejčastějším typem toku byl ten s proměnlivým směrem a jedním vírem. Nicméně právě aneurysmata s nestabilním komplexním charakterem toku krve a měnícím se vtokovým proudem uvnitř aneurysmatu, jako bylo to naše, mohou mít dle této studie vyšší riziko ruptury.

Dalším faktorem je smykové napětí. Zatímco se předpokládá, že vysoké smykové napětí může iniciovat proces vzniku samotného aneurysmatu, tak nízké smykové napětí může vést k progresi aterosklerózy a postupnému ztenčení cévní stěny vaku. V naší studii oblasti nízkého smykového napětí korelovaly s oběma rostoucími sekundárními vaky aneurysmatu. Dále jsme pozorovali snížení rychlosti ve vaku a snížení smykového napětí v místě ruptury, tedy v jednom ze dvou sekundárních vaků. Nízké smykové napětí v sekundárním vaku je i podle dalších autorů rizikovou známkou ruptury u sekundárního vaku.<sup>74</sup> Také jsme v průběhu času pozorovali, že oblast nízkého smykového napětí (LSA = low shear area) v průběhu času rostla.

Dalším často studovaným hemodynamickým faktorem je OSI. Podle některých studií vede vysoké OSI ke vzniku sekundárního vaku.<sup>75</sup> Toto potvrdila další studie, která ukázala, že právě v situacích, kdy dochází k fokálnímu růstu aneurysmatu, na rozdíl od globálního růstu, je OSI vysoké.<sup>72</sup> V našem případě, kdy jsme mohli pozorovat změny OSI v průběhu času, bylo patrné, že v místě ruptury dochází k jeho růstu. Zajímavé je, že při hodnocení OSI po ruptuře bylo toto v místě prasknutí stejné jako před rupturou, zatímco došlo k výraznému nárůstu OSI ve zbytku vaku.

Námi publikovaný případ byl doposud jediný, u kterého byla provedena CFD analýza před rupturou na více než 1 vyšetření v průběhu času. Takovéto studie mají obecně velký přínos, neboť mohou pomoci pochopit patofyziologii vývoje rizikového aneurysmatu vedoucího k ruptuře. Porovnání pouze dat před a po ruptuře již může být negativně ovlivněn potenciální změnou tvaru vaku v souvislosti s vlastní rupturou.

S rozvojem problematiky modelování hemodynamiky u intrakraniálních aneurysmat roste i počet možných parametrů hemodynamiky, které mohou být asociovány s rizikem ruptury. Výčet některých

z nich podáváme v následující tabulce. Právě různé formy vyjádření smykového napětí jsou nejčastějším faktorem zmiňovaným ve vztahu k riziku ruptury.

Přehled publikací studujících CFD parametry na aneuryzmatech ACM					
Autor	Počet MCA AN	R/UR	Tok komplexní/simpl exní		Vztah mezi hemodynamickými parametry a místem ruptury či stěnou vaku
			R	UR	
Shojima et al. (2004, 2006) <sup>76,77</sup>	20	3/17	-		nízká rychlost toku
Cebral et al. (2005) <sup>78</sup>	14	-/-	-		komplexní charakter toku malá vtoková oblast, úzký proud trysku krve
Hassan et al. (2005) <sup>79</sup>	27	-/-	-		-
Shojima et al. (2005) <sup>71</sup>	14	7/7	-		-
Szikora et al. (2008) <sup>80</sup>	2	2/0	-		trysk krve
Chien et al. (2009) <sup>81</sup>	6	2/4	-		-
Bowker et al. (2010) <sup>82</sup>	3	0/3	3/0		-
Shojima et al. (2010) <sup>83</sup>	1	0/1	-		nízké smykové napětí, vysoký smykový gradient
Wang et al. (2010) <sup>75</sup>	1	0/1	1/0		nízký WSS velká oblast OSI
Valen-Sendstad et al. (2011) <sup>84</sup>	1	0/1	1/0		-
Goubergrits et al. (2012) <sup>85</sup>	22	7/15	-		nízký WSS
Omodaka et al. (2012) <sup>86</sup>	6	6/0	-		nízký WSS
Takao et al. (2012) <sup>87</sup>	50	6/43	-		nízký "pressure loss coefficient"
Kadasi et al. (2013) <sup>88</sup>	12	0/12	-		nízký WSS vysoký tlak
Miura et al. (2013) <sup>89</sup>	106	43/63	-		nízký WSS stagnace toku komplexní tok
Sugiyama et al. (2013) <sup>90</sup>	30	0/30	-		vysoké prodloužené RRT nízký WSS
Valen-Sendstad et al. (2013) <sup>91</sup>	12	7/5	5/2	0/5	nízká fluktuaace ve vaku
Li et al. (2014) <sup>92</sup>	1	1/0	-		nízký WSS, nízký TAWS, vysoké OSI
Fukazawa et al. (2015) <sup>93</sup>	12	12/0	11/1		nízký WSS nízká rychlost toku komplexní charakter toku
Jing et al. (2015) <sup>94</sup>	36	14/22	8/6	6/16	vysoké AR nízký WSS

Tabulka 4. Soubor prací hodnotících hemodynamické parametry u aneuryzmat střední mozkové tepny.

## 6.5. Hemodynamika u prasklých versus neprasklých intrakraniálních aneurysmat

Švihlová H, Hejčl A, Hodis S, Dennis K, Radovnický T, Sejkorová A, Sameš M, Dragomir- Daescu D, Hron J. Wall shear stress is significantly different for big and small MCA aneurysms. *J Neurointerv Surg.* submitted (IF 2,017 3,524)

### Úvod

Jednou z cest, jak zjistit rizikovost intrakraniálních aneurysmat ve smyslu ruptury, je porovnat hemodynamické charakteristiky mezi prasklými a neprasklými aneurysmaty. Doposud bylo provedeno několik studií, které porovnály prasklá a neprasklá aneurysmata.<sup>67,89</sup> Některé byly provedeny na velkém počtu výdutí, jiné se zaměřily na aneurysmata v určité specifické lokalizaci (ACM, PCom, apod.) či tzv. „zrcadlová“ aneurysmata.<sup>89,95</sup> Cílem těchto studií bylo nalézt rozdíly mezi morfologickými a hemodynamickými parametry, které by obě skupiny odlišovaly. Charakteristiky pro prasklé výdutě by pak mohly pomoci k identifikaci rizikových výdutí. Jednou z nejčastějších lokalizací neprasklých IA je bifurkaci kmene střední mozkové tepny, neboli aneurysmata arteria ACM.

### Metodika a výsledky

Porovnali jsme základní morfologické a hemodynamické parametrů u 20 aneurysmat střední mozkové tepny (ACM). Hodnocení jsme provedli po rozdělení dle 2 parametrů: ruptura (prasklá vs. neprasklá) a velikost (malá = do 10mm a velká nad 10mm). Byla vybrána aneurysmata z databáze Neurochirurgické kliniky Mayo Clinic, Rochester, MN, USA a Neurochirurgické kliniky Univerzity J.E. Purkyně v Ústí nad Labem, u kterých byla dostatečná kvalita vstupního zobrazovacího vyšetření. Diagnostické vyšetření bylo provedeno pomocí 3D rotační DSA nebo CTA.

Segmentace mateřských cév a aneurysmat byla provedena s využitím programu Mimics 16.0 (Materialise, Leuven, Belgie) s následným vytvořením povrchové trojúhelníkovitých jednotek pomocí

programu ICEM CFD (ANSYS, Inc., Canonsburg, PA). Model Newtonovské kapaliny byl popsán pomocí Navier-Stokesových rovnic s konstantní dynamickou viskozitou  $\mu^* = 0,0035 \text{ Pa}$ .

K následnému hodnocení a vizualizacím byl použit program Tecplot (Tecplot 360, 2013 Tecplot, Inc.).

Vzhledem k nenormálnímu rozložení morfologických a hemodynamických parametrů byl použit Wilcoxon-Mann-Whitney U test ke statistické analýze. Pro statistickou analýzu byl použit Matlab (MATLAB 2012a, TheMathWorks, Inc., Natick, Massachusetts, USA).

## Výsledky

Porovnali jsme výsledky morfometrických a hemodynamických parametrů u intrakraniálních aneuryzmat ve 2 fázích:

1. mezi prasklými ( $n = 10$ ) a neprasklými ( $n = 10$ ) aneuryzmaty
2. mezi malými ( $< 10\text{mm}$ ,  $n = 13$ ) a velkými ( $>10\text{mm}$ ,  $n = 7$ ) aneuryzmaty

Zatímco v první fázi (porovnání prasklých a neprasklých aneuryzmat) byl jediným statisticky významným faktorem u morfometrických a hemodynamických parametrů mezi prasklými a neprasklými aneuryzmaty jen velikost krčku. Větší krček měla neprasklá aneuryzmata. Ve všech ostatních parametrech nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl (viz tabulka 5). Souhrn CFD výsledků pak patrný z obrázků 9 a 10.

V druhé fázi, při hodnocení velkých a malých aneuryzmat, jsme samozřejmě kromě významných rozdílů mezi morfometrickými parametry, což vyplývá z vlastního rozdělení obou skupin, našli i významné rozdíly v hemodynamických parametrech, především pak v různých variantách vyjádření smykového napětí (viz tabulka 6, obr. 11).

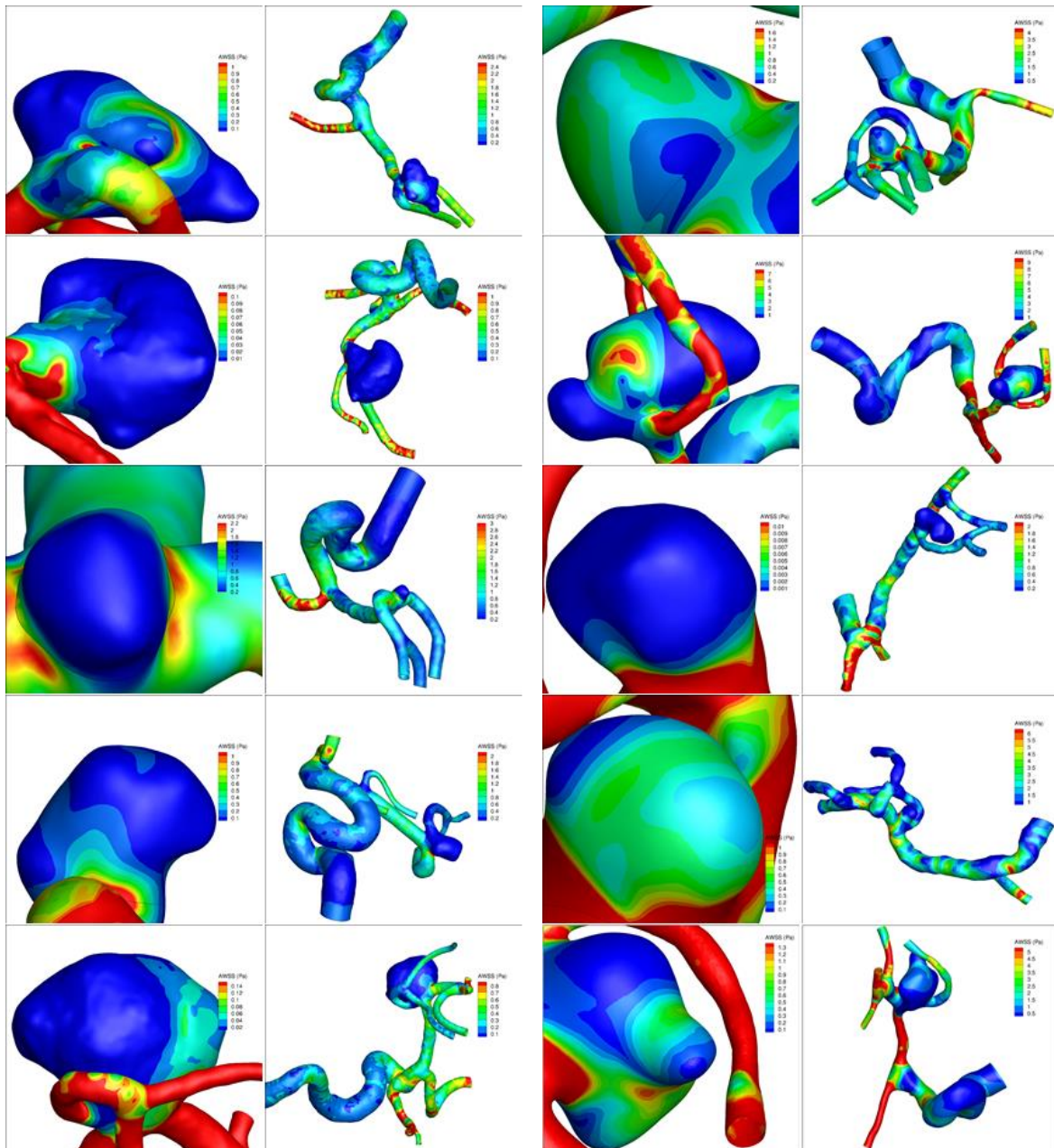


Parametr	Prasklé (n = 10)	Neprasklé (n = 10)	hodnota $p$
Velikost (mm)	8.433 ± 5.201	8.379 ± 3.108	0.6776
Velikost krčku (mm)	4.419 ± 1.430	5.370 ± 1.214	0.0452
Aspect ratio	1.362 ± 0.774	1.238 ± 0.445	0.9096
Objem aneuryzmatu (mm <sup>3</sup> )	352.450 ± 588.478	214.860 ± 220.097	0.7913
Povrch aneuryzmatu (mm <sup>2</sup> )	193.040 ± 250.045	145.660 ± 114.270	0.9097
NSI	0.164 ± 0.084	0.113 ± 0.064	0.1859
Průměrný PWSS ve vaku (Pa)	0.728 ± 0.802	0.885 ± 0.921	0.6232
Průměrný PWSS v mateřské tepně (Pa)	3.483 ± 4.421	2.452 ± 2.712	0.5708
Průměrný TAWSS ve vaku (Pa)	0.388 ± 0.387	0.480 ± 0.506	0.5708
Průměrný TAWSS v mateřské tepně (Pa)	2.325 ± 2.723	1.688 ± 1.678	0.6776
LSA v hrotu systoly (%)	48.615 ± 34.359	31.351 ± 31.405	0.3075
Průměrné LSA (%)	52.815 ± 32.067	27.827 ± 30.967	0.0890
TAWSS ve vaku/0,1 TAWSS mateřské tepny. 100 (%)	180.815 ± 146.161	265.062 ± 134.320	0.1212
Max. OSI ve vaku	0.864 ± 0.158	0.727 ± 0.259	0.2123
Průměrný OSI ve vaku	0.045 ± 0.031	0.024 ± 0.009	0.0820
RRT	17.477 ± 25.513	6.042 ± 7.417	0.5708

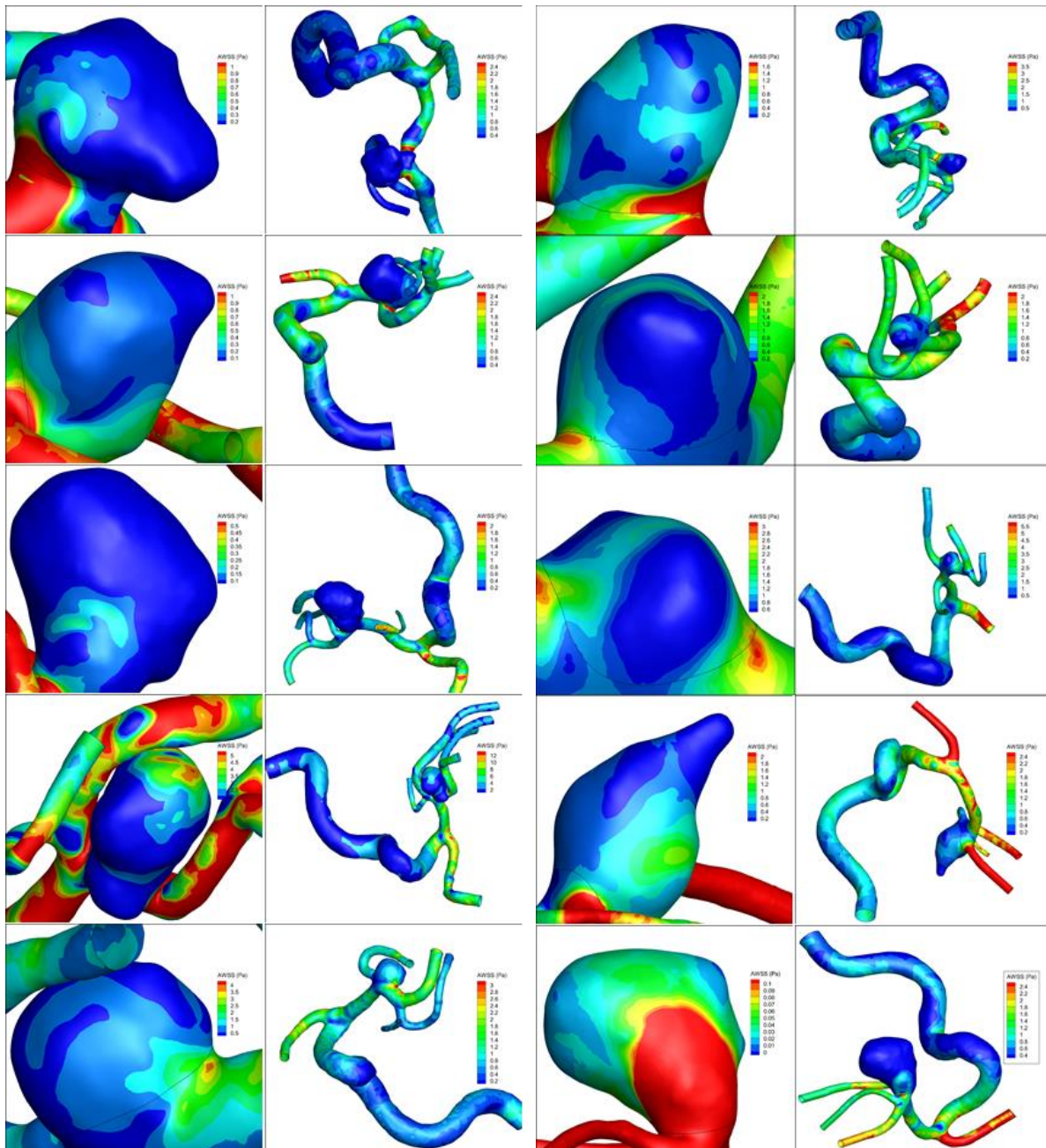
Tabulka 5. Porovnání morfologických a hemodynamických parametrů u prasklých a neprasklých IA ACM.

Parametr	Prasklé (n = 10)	Neprasklé (n = 10)	hodnota $p$
Velikost (mm)	5,850 ± 1,963	13,153 ± 2,631	0,0004
Velikost krčku (mm)	4,213 ± 1.132	6,160 ± 0,772	0,0026
Aspect ratio	1.049 ± 0.316	0,633 ± 0,174	0,0155
Objem aneuryzmatu (mm <sup>3</sup> )	66.192 ± 49.308	687.514 ± 557.036	0,0004
Povrch aneuryzmatu (mm <sup>2</sup> )	68.000 ± 40.335	357,571 ± 219,999	0,0004
NSI	0.107 ± 0.072	0,197 ± 0,048	0,0089
Průměrný PWSS ve vaku (Pa)	1.107 ± 0.896	0,248 ± 0,303	0,0112
Průměrný PWSS v mateřské tepně (Pa)	3.878 ± 4.225	1,277 ± 0,628	0,1538
Průměrný TAWSS ve vaku (Pa)	0.594 ± 0.468	0,137 ± 0,140	0,0071
Průměrný TAWSS v mateřské tepně (Pa)	2.610 ± 2.573	0,887 ± 0,439	0,0684
LSA v hrotu systoly (%)	26.784 ± 27.597	64,495 ± 29,950	0,0140
Průměrné LSA (%)	29.864 ± 30.222	59,741 ± 31,584	0,0476
TAWSS ve vaku/0,1 TAWSS mateřské tepny. 100 (%)	275.862 ± 143.337	124,643 ± 81,165	0,0324
Max. OSI ve vaku	0.760 ± 0.219	0,862 ± 0,224	0,1322
Průměrný OSI ve vaku	0.032 ± 0.028	0,040 ± 0,018	0,1320
RRT	4.651 ± 6.748	24,961 ± 27,640	0,0089

Tabulka 6. Porovnání morfologických a hemodynamických parametrů u malých a velkých IA ACM.

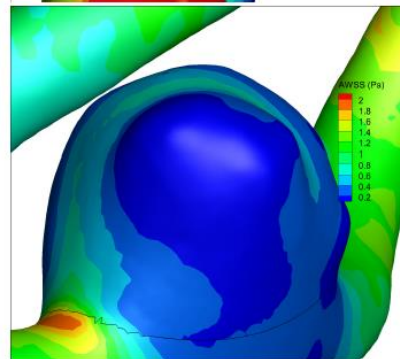
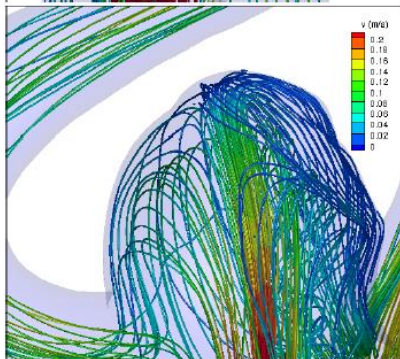
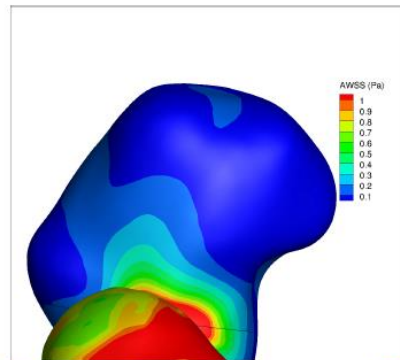
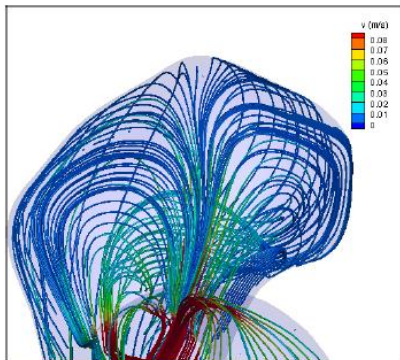
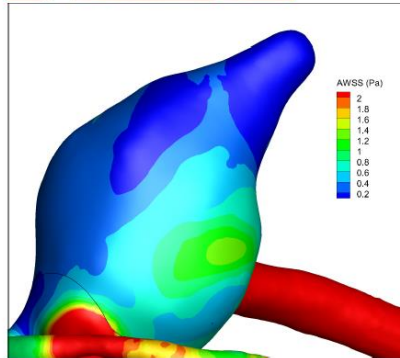
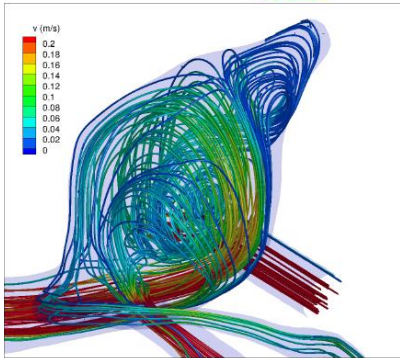
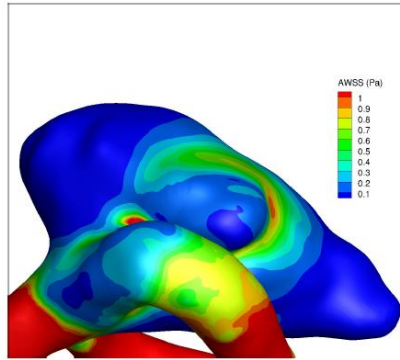
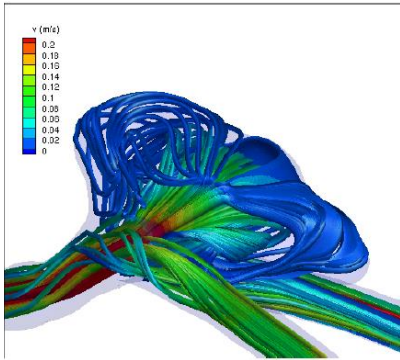


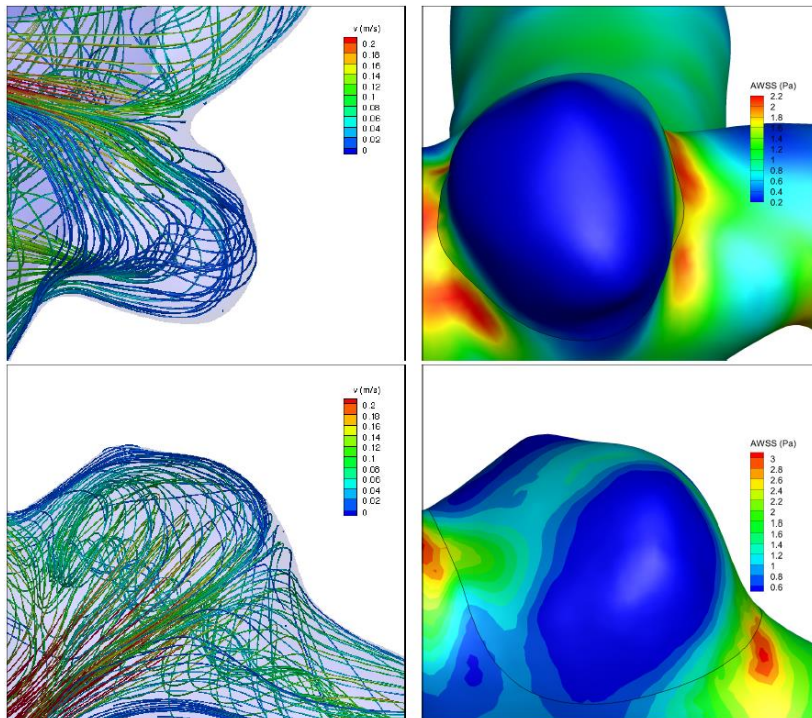
Obr. 9. Distribuce TAWSS v rámci vaku aneuryzmatu u prasklých aneuryzmat ACM. První sloupec ukazuje smykové napětí na jednotlivých aneuryzmatech, druhý sloupec pak včetně nejbližšího arteriálního povodí.



Obr 10. Průměrné smykové napětí ve vaku aneuryzmatu průběhu srdečního cyklu u neprasklých aneuryzmat ACM. První sloupec ukazuje smykové napětí na jednotlivých aneuryzmatech, druhý sloupec pak včetně nejbližšího arteriálního povodí.

Následně jsme provedli u 3 párů aneuryzmat hodnocení dle objemu (pod 100 a nad 100mm<sup>3</sup>). Také při tomto hodnocení byly hemodynamické rozdíly mezi jednotlivými aneuryzmaty významné.





Obr. 11. Tři páry aneurysmat sjednocených dle podobnosti objemu a tvaru. Obrázky ukazují křivky toku a distribuci WSS, vždy pro prasklé a neprasklé aneurysma.

## Diskuze

V této studii jsme hodnotili morfologické a hemodynamické parametry u 20 aneurysmat na střední mozkové tepně (ACM). Na bifurkace ACM je výskyt aneurysmat jeden z nejčastějších v rámci intrakraniálního povodí. V naší studii jsme porovnávali aneurysmata dle 2 parametrů: podle statutu ruptury (prasklá versus neprasklá) a podle velikosti (malá < 10mm a velká >10mm). Na rozdíl od mnoha jiných studií ta naše neprokázala významný rozdíl v hemodynamických parametrech mezi prasklými a neprasklými výdutěmi v žádném hemodynamickém parametru. Jediným statisticky významným rozdílem byl morfologický faktor a to velikost krčku. U prasklých aneurysmat byla velikost krčku statisticky menší v porovnání s aneurysmaty neprasklými.

Doposud bylo provedeno relativně velké množství studií, které hledaly rozdíly mezi hemodynamickými parametry prasklých a neprasklých IA. V jedné z největších studií na 119 aneurysmatech autoři našli rozdíly u 4 morfologických a 6 hemodynamických parametrů mezi

prasklými a neprasklými aneuryzmaty.<sup>96</sup> Při multivarietní logistické regresní analýze pak bylo zjištěno, že nezávislými faktory rizika ruptury je morfologický faktor size ratio a 2 hemodynamické faktory: WSS a OSI. V roce 2017 byla publikována metaanalýza, která na podkladě 1257 aneuryzmat z 22 studií vyhodnotila rozdíly v hemodynamických parametrech mezi prasklými a neprasklými výdutěmi. Ukázala, že u prasklých aneuryzmat je WSS významně nižší nežli u neprasklých.<sup>97</sup> Na druhou stranu asi doposud největší studie porovnávající prasklá a neprasklá aneuryzmata ukázala naopak, že u prasklých výdutí je smykové napětí vyšší nežli u těch neprasklých.<sup>98</sup> Souhrn těchto studií ukazuje tabulka 7.<sup>99</sup>

První autor	Rok vydání	Prasklá/ neprasklá	Velikost (mm)	Lokalizace	Průměrný WSS prasklých AN (Pa)	p-hodnota
Cebral	2015	9/0	NA	IA	> 2	
Duan	2016	6/24	7,8/4,7	PCom	0,433	0,005
Fan	2015	16/16	7,1/4,8	zrcadlová IA	7,4	0,029
Fukazawa	2015	12/0	7,8	ACM	0,29	< 0,01
Goubergrits	2012	7/15	3,2	ACM	1,89	< 0,001
Jing	2015	69/86	5,6/2,8	IA	0,53	< 0,001
Jou	2008	8/18	11/6,9	IA	1,9	0,5
Kawaguchi	2012	13/139	5,9/4,7	IA+sekund. vak	0,5	< 0,01
Liu	2014	26/84	4,4/12	Par	1,9	0,855
Liu	2016	3/8	16,5/12,0	ICA	0,5	0,048
Lu	2011	9/9	NA	zrcadlová IA	0,8	0,015
Lv	2016	33/21	5,1/5,4	PCom	0,5	0,001
Miura	2013	43/63	5,3/5,4	ACM	7,2	0,0001
Omodaka	2012	6/0	NA	ACM	1,1	0,031
Russell	2013	27	NA	IA+sekund. vak	1,7	< 0,001
Schneiders	2015	55/62	7,4/6,6	IA	1,1	nesignif
Shojima	2004	3/17	3,4/4,3	ACM	2,9	0,05
Xiang	2011	38/81	5,2/4,0	IA	0,3	< 0,0001
Xu	2013	8/8	5,2/4,4	zrcadlová PCom	0,5	0,012
Yu	2013	9/9	5,4/5,7	PCom	8,1	0,024
Zhang	2014	20/20	4,7/3,2	ICA párová	0,3	0,2
Zhang	2016	108/65	5,3/4,4	PCom	0,6	< 0,001

Tabulka 7. Souhrn studií porovnávající WSS prasklých a neprasklých intrakraniálních aneuryzmat. Modifikováno dle Zhou et al.<sup>97</sup>

Doposud získané výsledky je tedy třeba brát stále velmi obezřetně, neboť WSS je významně ovlivněno mnoha faktory. Vlastní meta-analýza ukazuje například rozdíl ve WSS u aneuryzmat v různých lokalizacích (nejnižší je u aneuryzmat apexu bazilární tepny). Jednou z cest, jak eliminovat vliv různé lokalizace, je porovnat buď tzv. zrcadlová aneuryzmata (pravá a levá IA ACM či PCom), nebo aneuryzmata jedné lokalizace obecně (ACom, ACI, ACM, PCom, apod.).

Dalším významným faktorem ovlivňujícím hemodynamiku IA je jejich velikost.<sup>56,99</sup> Na tento faktor jsme se zaměřili právě v naší studii. Porovnali jsme hemodynamické faktory u malých a velkých aneuryzmat. Hranicí velikosti byla přitom hodnota 10 mm, která je v klinice běžně používána. Ukázali jsme, že velikost zásadním způsobem ovlivňuje smykové napětí uvnitř aneuryzmatu, nezávisle na jeho statutu ve smyslu ruptury. WSS u malých aneuryzmat byl v mnoha parametrech statisticky významně menší. Zatím jedinou obdobnou studií prezentovala jiná skupina autorů s tím rozdílem, že ke klasifikaci malých a velkých aneuryzmat použili objem vaku.<sup>99</sup> V klinické praxi se však objem vaku standardně nehodnotí a jeho využití je tedy z klinického hlediska méně praktické. Nicméně výsledky obou studií zdůrazňují význam velikosti aneuryzmatu na hemodynamické faktory. Z toho plyne nutnost porovnávat hemodynamické parametry u stejně velkých aneuryzmat.

Hledají se různé cesty, jak eliminovat rozdíly v morfologii aneuryzmat při porovnání hemodynamických faktorů s cílem kalkulace rizika, např. lokalizace aneuryzmatu či jeho velikost. Jednou z cest je porovnat aneuryzmata stejné mateřské tepny či tzv. zrcadlová aneuryzmata.<sup>95,100</sup> Dalším významným faktorem, který má vliv na výsledek hemodynamických parametrů porovnávaných aneuryzmat, je právě velikost aneuryzmatu, jak ukázala tato studie. Proto, pokud porovnáваме prasklá a neprasklá aneuryzmata, ukazuje naše studie na nutnost posouzení stejně velkých aneuryzmat v obou skupinách. Jednou z možných cest, jak částečně obejít tento vliv, je použít tzv. statistické mapy WSS, které převedou výsledky na plochu vaku.<sup>85</sup>

Zatímco se zdá, že vysoké smykové napětí vede k iniciaci a růstu intrakraniálních aneuryzmat, po dosažení určité velikosti dochází k vytváření recirkulačních zón a zpomalení toku, což vede ke snížení

smykového napětí. Ve vlastní mozkové výdutí je pak smykové napětí vyšší v oblasti krčku a nižší směrem k hrotu. Zde pak může docházet při nízkém smykovém napětí k degradaci struktury cévní stěny a tím dalšímu zvětšování aneuryzmatu. Většina ruptur se přitom děje právě v hrotu aneuryzmatu.

Relativně pár studií o malém počtu aneuryzmat se doposud zabývalo vlivem velikosti aneuryzmat na hemodynamiku uvnitř vaku. V jedné studii posoudili velikost k hemodynamickým faktorům, velikost byla kvalifikována dle objemu vaku.<sup>99</sup> Jednalo se o bočná aneuryzmata a autoři v ní ukázali, že velikost aneuryzmatu je nepřímo úměrná velikosti smykového napětí. Naše vlastní studie pak potvrdila vliv velikosti i u klasických aneuryzmat v bifurkaci cév, velikost aneuryzmat byla hodnocena průměrem vaku. Výsledky těchto studií zdůrazňují fakt, že při hodnocení hemodynamických parametrů musíme porovnávat aneuryzmata stejné velikosti, abychom eliminovali její vliv na výsledky hemodynamických parametrů. Ideálním příkladem jsou studie, které porovnávají prasklá a neprasklá aneuryzmata o stejném objemu.<sup>99</sup>

Dalším významným faktorem ovlivňujícím hodnotu výsledných hemodynamických faktorů je dle výše uvedené meta-analýzy vliv vstupních vtokových a výtokových dat.<sup>97</sup> U většiny studií nejsou individuální data pacientů k dispozici. Toto je zvláště obtížné získat u pacientů s prasklou výdutí, která vyžaduje akutní ošetření a není prostor na další diagnostická vyšetření (TCD či PC-MR). Metodou, která může částečně redukovat nevýhodu chybějících individuálních dat, je vztáhnout hodnoty v aneuryzmatu k mateřské tepně. Taková normalizace hodnot snižuje vliv chybějících vstupních dat.

Mezi specifické limitace studií porovnávající prasklá a neprasklá aneuryzmata patří to, jak již bylo konstatováno výše, že hodnotíme již stav daný rupturou, nikoliv aneuryzma v riziku, tedy před rupturou. Změna morfologie aneuryzmatu tak může vést k chybným výsledkům či jejich chybným interpretacím.<sup>101</sup> Zároveň je nevýhodou to, že většinou nemáme k dispozici individuální data na vstupech a výstupech.



## Závěr

Tato studie prokázala význam velikosti ve vztahu k hemodynamice uvnitř aneuryzmatu. Velká část hemodynamických parametrů je ovlivněna velikostí a je proto nutno tento faktor vzít v potaz při plánování studií, které hodnotí vliv různých faktorů na hemodynamiku. Velikost aneuryzmat přitom stačí hodnotit jednoduchým parametrem – největší rozměr výdutě. Jen porovnání stejně velkých aneuryzmat může tento faktor eliminovat.

## 6.6. Lokální hemodynamické faktory v místě ruptury intrakraniálního aneuryzmatu

Hejčl A, Švihlová H, Radovnický T, Sejkorová A, Adámek D, Hron J, Dragomir-Daescu D, Málek J, Sameš M. *Computational fluid dynamics of a fatal ruptured anterior communicating artery aneurysm – a case report. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg. 2017 Nov;78(6):610-616 (IF 2017 0,947)*

### Úvod

Studium hemodynamiky u prasklých aneuryzmat nabízí příležitost poznat vztah těchto parametrů a vlastní ruptury. Velká část CFD studií se zaměřuje na aneuryzma jako celek. Nicméně u prasklých aneuryzmat lze v případě, že jsme schopni identifikovat vlastní místo ruptury rozdělit vak na místo ruptury a zbytek vaku. V těchto výjimečných případech je pak nesmírným přínosem to, že můžeme hodnotit lokální hemodynamické parametry v místě prasklé stěny a tím se snad přiblížit pochopení jejich vztahu k degeneraci cévní stěny, porušení její integrity s následkem jeho ruptury. Identifikaci místa ruptury lze nejlépe provést perioperačně při chirurgickém ošetření aneuryzmatu. Ve výjimečných případech lze pak místo ruptury zachytit například při angiografickém vyšetření, při diagnostice nebo při vlastní endovaskulární léčbě.<sup>102</sup> V naší práci jsme hodnotili vztah mezi hemodynamickými parametry ve vztahu k místu ruptury i aneuryzmatu jako celku.

### Metodika

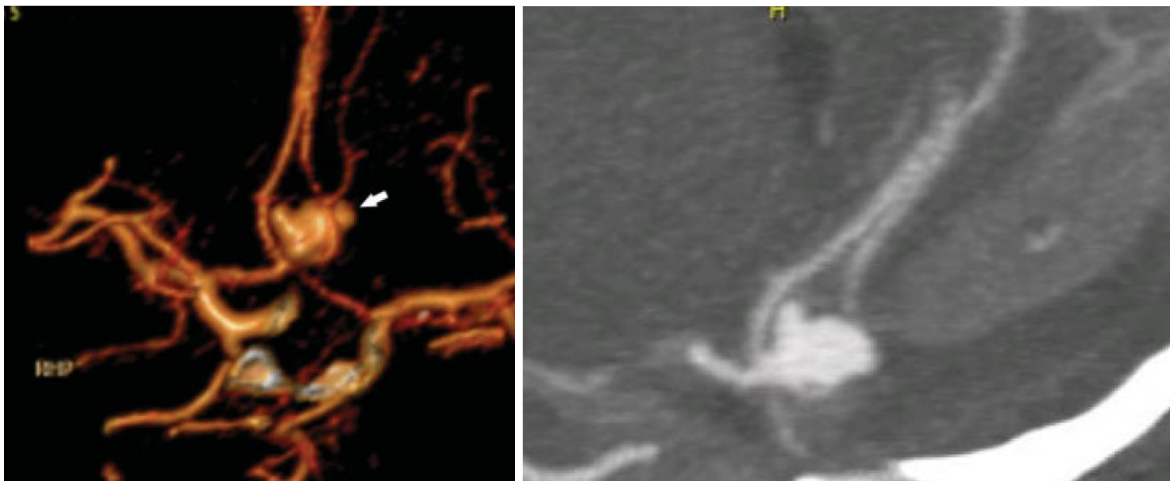
V naší kazuistice jsme popsali případ 59-leté ženy přijaté na neurologické oddělení okresní nemocnice pro ataku náhlého zvracení a afázie. Vstupní CT ukázalo SAK s ICH v levém frontálním laloku.

Pacientka byla přeložena o půlnoci do naší nemocnice s lehkou kvantitativní poruchou vědomí (GCS 13) a levostrannou hemiparézou. CTA pak ukázalo prasklé aneuryzma ACom. Vzhledem k tvaru výdutě nebylo indikováno endovaskulární řešení. Operace byla naplánována na následující ráno.

Ráno před překladem na operační sál došlo k náhlému prudkému zhoršení stavu pacientky do bezvědomí (GCS = 8) s nutností akutní intubace. Přestože nové CT mozku neukázalo změnu oproti vstupnímu, příčinou zhoršení byla nejspíše reruptura aneuryzmatu.

Operace byla zahájena z laterálního supraorbitálního přístupu, nicméně musela být rozšířena do dekompresivní kraniektomie vzhledem k masivnímu perioperačnímu otoku mozku. Nejprve byly identifikovány přívodné a odvodné tepny komplexu ACom a následně bylo identifikováno aneuryzma. Během preparace byl patrný mírný prosak krve z místa ruptury. Aneuryzma bylo vypreparováno a ošetřeno klipem s přispěním dočasných klipů na obou A1. Perioperačně byla bezpečnost ošetření (dostatečná okluze vaku, zachování průtoku ve všech cévách) ověřena pomocí indocyaninové zeleně (ICG – indocyanine green).

Místo ruptury bylo možno ověřit několika způsoby. Jednak bylo identifikováno během operace, kdy byl patrný mírný prosak krve z vaku před okluzí. Místo bylo po ošetření aneuryzmatu přehlédnuto operátorem. Toto bylo možno také korelovat s předoperačním CT a CT angiografií, neboť hematom v levém frontálním laloku naléhal na vak právě v místě ruptury.



*Obr. 12. A. 3D-CTA prasklého aneuryzmatu ACom. Šipka označuje místo ruptury identifikované perioperačně. B. CTA znázorňuje aneuryzma ACom a intracerebrální hematom po ruptuře.*

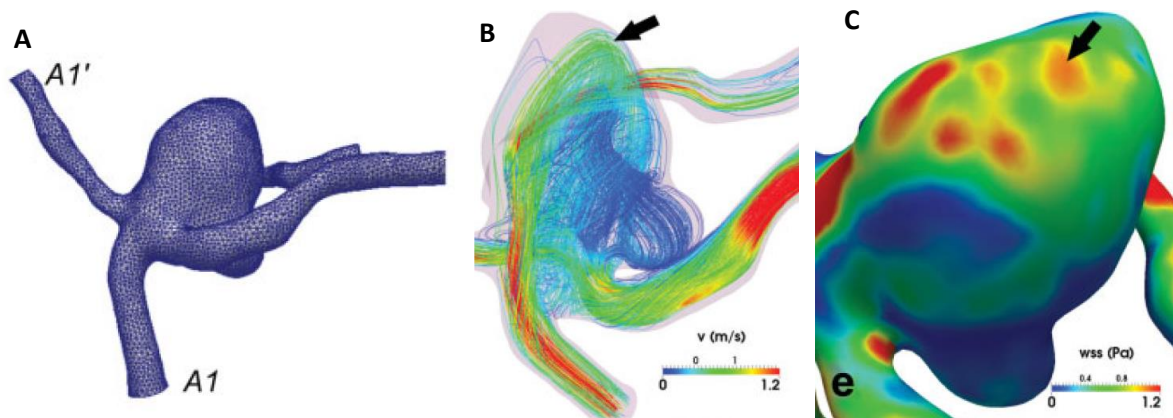
K vytvoření 3D modelu byla použita zdrojová data z předoperačního CTA (Siemens Avanto, 128 řezů, velikost pixelu 0,6mm) se synchronizací podání kontrastní látky a osy Z. K segmentaci vstupních a výstupních cév a vlastního aneuryzmatu byl použit program ITK-Snap.

Provedli jsme segmentaci obou karotid od báze lebni, přes bifurkaci na segmenty A1 a M1, dále komplex ACom včetně vlastního aneuryzmatu a dále větví A2. Segmentace byla provedena 2n nezávislými jedinci, jemné diskrepance ve výsledcích pak byly po vzájemné konfrontaci opraveny. Výsledný model pak byl použit k modelování. Po vyhlazení segmentace byl použit program iso2mesh, který pracuje na bázi Matlabu a také externí CGAL knihovna. Ze 4-stěnů pak byla sestavena 3D síť. Následovaly kalkulace Navier-Stokesových rovnic s použitím programu Fstrin vyvinutým na Matematickém ústavu Karlovy Univerzity. Program využívá knihovnu PETSc ke kalkulaci lineárních algebraických problémů vycházejících z metody konečných prvků. Kalkulace byly provedeny po proběhnutí 4 srdečních cyklů. Pro hodnotu vstupních rychlostí a rychlostní křivku byla použita literární data.

Vzhledem k tomu, že aneuryzma mělo přívod ze 2 hlavních tepen, byla následně provedena také studie porovnávací vliv různého poměru a vztahu na obou vstupech na výsledné parametry hemodynamiky. Na obou vstupech jsme provedli změnu rychlosti mezi 5 a 10%.

## Výsledky

Byly vyhodnoceno smykové napětí a další hemodynamické parametry, jako např. OSI; kalkulace byly provedeny z posledního, tedy 4. srdečního cyklu (Obr. 13). Výsledky modelování ukázaly, že proti stěně v místě ruptury tryskal hlavní proud vtoku krve do vaku (impingement zone). V místě ruptury bylo také vyšší smykové napětí než ve zbytku vaku. Celkově bylo ale smykové napětí nižší než v přívodných cévách. V případě modifikace rychlostí na obou vstupních tepnách nedošlo k významnému posunu výsledků a ve sledovaných parametrech byly výsledky zcela stejné či velmi obdobné.



Obr. 13. CFD modelace u prasklého aneuryzmatu ACom s perioperačně verifikovaným místem ruptury. A. 3D síť vytvořená na základě 195 000 jednotek/bodů. Rekonstrukce provedená ze zdrojových snímků CTA. B. Rychlostní křivky na vrcholu systoly, šipka ukazuje místo ruptury. C. Místo ruptury (černá šipka) koreluje s oblastí vysokého WSS.

#### Diskuze

V naší práci jsme hodnotili vztah hemodynamických parametrů k místu ruptury uvnitř prasklého aneuryzmatu. Doposud existuje velmi málo prací, které by se touto tematikou zabývalo (viz tabulka). Práce lze rozdělit do 2 kategorií podle identifikace místa ruptury: chirurgické série (převážně z Japonska), kdy chirurg perioperačně pozná místo ruptury (perioperační ruptura, patrné protržení stěny při inspekci vaku před či po nasazení klipu, apod.).<sup>93,103</sup> Druhým případem pak jsou většinou kazuistiky, kdy dojde k ruptuře na angiografickém sále a prosak krve z vaku je tak identifikovatelný při vyšetření.<sup>102,104</sup>

Autor a rok	Případy	Identifikace ruptury	Hemodynamika
Kono et al., 2012 <sup>103</sup>	1	3D DSA	Nízký WSS v diastole a vysoký tlak v systole
Omodaka et al., 2012 <sup>105</sup>	6	Perioperační nález	Nízký WSS a vysoký OSI
Hodis et al., 2013 <sup>102</sup>	1	2D DSA	Koncentrovaný proud krve, elevace WSS a tlaku v systole
Fukazawa et al., 2015 <sup>93</sup>	12	Perioperační nález	Nízký WSS a pomalý tok
Cebral et al., 2015 <sup>106</sup>	9	3D DSA a CT	Vysoký WSS
Hejčl et al., 2017 <sup>106</sup>	1	Perioperační nález a CT	Koncentrovaný proud krve, elevace WSS

*Tabulka 8. Studie korelující hemodynamické parametry s místem ruptury intrakraniálních aneuryzmat.*

Hemodynamické parametry mohou ukazovat specifické rysy v místě ruptury. Výsledky na těchto malých počtech pacientů (doposud celkem 30) jsou relativně rozlišné a nelze nijak zobecňovat (tabulka 8). Zdá se, že místo ruptury je buď asociováno s koncentrovaným proudem krve a vysokým smykovým napětím nebo naopak s pomalým tokem krve a nízkým smykovým napětím. Oba typy krevního toku mohou vést k degeneraci cévní stěny, každá však jinou cestou<sup>56</sup>. Zatímco nízké smykové napětí a vysoký OSI mohou vést k aktivaci zánětlivých buněčných elementů a poškození cévní struktury, tak vysoké smykové napětí může vést k aktivaci buněk stěny cév y a růstem a rupturou v menších výdutích či sekundárních vacích.

Při studiu prasklých aneuryzmat je specifikem a výhodou neurochirurgie často možnost identifikovat místo ruptury u prasklých aneuryzmat. U prasklých aneuryzmat jsme hodnotili hemodynamické parametry ve vztahu k místu ruptury. Touto studií jsme se snažili dále najít vztah mezi hemodynamickými faktory a rupturou. Nevýhoda u všech studií, které hodnotí lokální hemodynamické parametry ve vztahu k místu ruptury je stejná, jako u všech studií hodnotící prasklá aneuryzmata. Tedy fakt, že prasklá aneuryzmata mohou mít po ruptuře jiný tvar a také tedy i jiné hemodynamické parametry v porovnání se situací před rupturou.<sup>101,107</sup> V tomto směru mohou pomoci studie, u kterých byla provedena hemodynamická studie krátce před rupturou.<sup>104,108</sup> Těchto

studii je extrémně málo, jejich výsledky jsou však extrémně zajímavé, neboť poskytují charakteristiku hemodynamicky uvnitř extrémně vulnerabilního aneuryzmatu (které v nejbližší době praskne). Zhang et al. popsali 3 případy velkých karotických aneuryzmat těsně před jejich rupturou (2-5 dnů před SAK z aneuryzmatu) a porovnali je se stejně velkými 8 neprasklými aneuryzmaty.<sup>104</sup> Zjistili, že všechna prasklá aneuryzmata měla nepravidelný tvar, vyšší *aspect ratio* (AR) a také WSS v porovnání s mateřskou tepnou na rozdíl od neprasklých aneuryzmat. Také v další studii, kde byla hemodynamická studie u apexu bazilární artérie provedena 2 hodiny před prasknutím aneuryzmatu autoři zjistili, že také u tohoto aneuryzmatu bylo WSS nižší v porovnání s mateřskou tepnou.<sup>108</sup> Avšak vlastní místo ruptury bylo v místě trysku krve do vaku a vysokého smykového napětí. Obdobnou charakteristiku toku jsme našli také v naší studii.

V současné době dokončujeme hodnocení dalších 5 aneuryzmat, u kterých jsme perioperačně identifikovali místo ruptury a zároveň vyhodnotili parametry hemodynamiky pomocí matematického modelování. Souhrn základních charakteristik u těchto výdutí je v tabulce 9. Z výsledků vyplývá, že u těchto 5 aneuryzmat místa ruptury korelovala s oblastí nízkého smykového napětí, v oblasti recirkulace krve uvnitř vaku.

Iniciály	Věk	Pohlaví	Lokalizace AN	Velikost AN	HH	Fisher	Hematom	Identifikace místa
MJ	44	ž	M12 sin	6 mm	4	4	ano	periop
BJ	60	ž	M12 dx	8 mm	1	2	ne	Periop
BA	36	m	bifurkace ACI dx	10 mm	5	4	ne	CTA + periop
JM	59	ž	M12 sin	9 mm	5	4	ano	periop
SH	70	ž	M12 dx	8 mm	3	4	ano	periop

*Tabulka 9. Další případy prasklých aneuryzmat, u kterých koreluje perioperačně identifikované místo ruptury s hemodynamickými parametry.*

## Závěr

Hemodynamické parametry v místě ruptury byly doposud studovány pouze na malém počtu intrakraniálních aneuryzmat. Zdá se, že místo ruptury je buď charakterizováno silným tryskem krve s vysokým smykovým napětím, nebo naopak nízkým smykovým napětím a pomalým tokem krve. Nicméně je potřeba popsat významně větší počet případů, dosavadní pozorování se zakládá na kazuistikách či malých sériích.



## 6.7. Vliv vstupních neuroradiologických vyšetření na výsledné parametry hemodynamiky

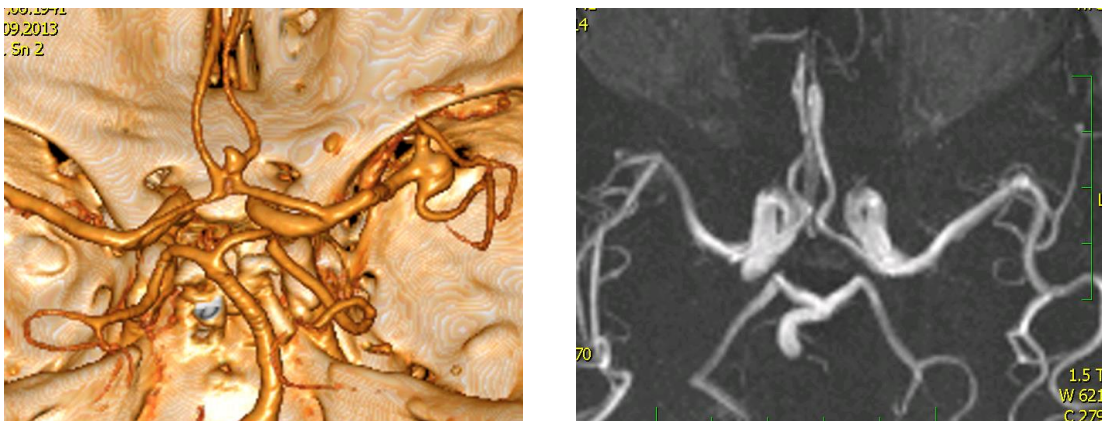
Hejčíl A, Švihlová H, Poláková N, Radovnický T, Hron J, Nováková M, Málek J, Sameš M. Differences in computational fluid dynamics in unruptured brain aneurysms based on segmentation using CT and MR angiography. 15th European Congress of Neurosurgery. Medimond International Proceedings. Bologna 2015.pp. 275-281.

### Úvod

Hemodynamické modelování je založeno na zpracování vstupních dat získaných při neuroradiodiagnostickém vyšetřování. Výsledky modelování jsou tak závislé na kvalitě a podstatě vstupních dat. Vstupní data lze rozdělit do 2 kategorií:

1. vstupní data pro vytvoření 3D morfologie cév a aneuryzmatu
2. vstupní hodnoty pro tok krve na vstupních cévách

Vstupní data pro vytvoření 3D modelu mohou být získána ze vstupních radiodiagnostických vyšetření, jako je CT angiografie či MR angiografie, nebo 3D DSA. Přitom princip jednotlivých typů vyšetření je jiný a také charakter zobrazení se liší (viz obrázek 13).



Obr. 14. Neprasklá aneuryzmata ACom a ACM sin v obraze CTA (A) a MRA rekonstrukce z TOF(time of flight)-MR sekvencí (B). Zatímco na CTA jsou aneuryzmata zřetelná, na MRA jsou aneuryzmata daleko méně jasná, obzvláště to v oblasti ACom.

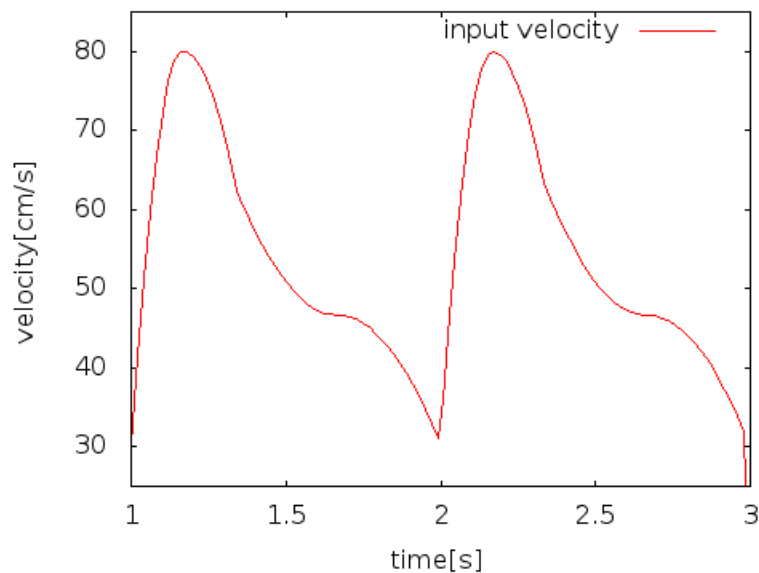
3D DSA zůstává základní vyšetřovací metodou pro většinu CFD studií vzhledem ke kvalitě 3D snímků, které nejsou ovlivněny např. kalcifikacemi na bázi lební jako v případě CTA či tokovými artefakty jako v případě MR angiografie. Na druhou stranu v rámci diagnostiky a sledování pacientů s IA dnes dominují neinvazivní angiografické metody, čili CTA a MRA. Proto je smysluplné rozvíjet CFD analýzu na základě těchto metod. Na druhou stranu je potřeba vědět o limitacích a rozdílech ve výsledcích u všech 3 výše zmíněných typech vyšetření.

## Metodika

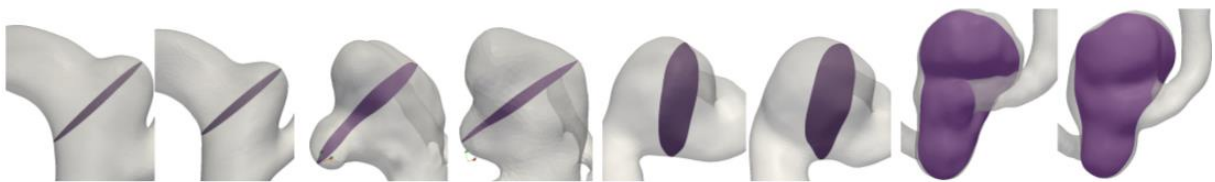
Provedli jsme vyšetření 4 aneuryzmat u 3 pacientů pomocí CT a MR angiografie. Ve 2 případech se jednalo o karotická aneuryzmata, 1 aneuryzma na komplexu ACom a 1 aneuryzma na distální A2. Vyšetření na magnetické rezonanci bylo provedeno na přístroji Siemens Avanto 1,5 Tesla s rozlišením pixelu 0,7mm. K 3D rekonstrukci byly použity snímky ze sekvence time of flight (TOF), která se standardně využívá k zobrazení intrakraniálních cév. CTA vyšetření bylo provedeno na přístroje Briliance iCT 128 (Philips) s rozlišením pixelu 0,6mm). Akvizice byla synchronizována s bolusem kontrastní látky skrze velké kranio-kaudální okno (field of view, FOV). Získaná data byla použita k segmentaci vstupních cév a vlastních aneuryzmat. Ukončení cév bylo pro obě metody (CTA i MRA) provedeno na stejném místě. K segmentaci byl použit program ITK-Snap. Po vyhlazení segmentace byl použit program iso2mesh, který pracuje na bázi Matlabu a také externí CGAL knihovna. Ze 4-stěnnů pak byla sestavena 3D síť. Následovaly kalkulace Navier-Stokesových rovnic s použitím programu Fstrin vyvinutým na Matematickém ústavu Karlovy Univerzity. Program využívá knihovnu PETScs ke kalkulaci lineárních algebraických problémů vycházejících z metody konečných prvků. Pro hustotu krve byla použita hodnota  $1000\text{kg/m}^3$  a dynamická viskozita  $3.71\text{e-}3$  [g/mm/s]. Na vstupu byl použit parabolický profil rychlosti na vstupu, bez vlivu tření na stěně cév a předepsán nulový tlak na výstupu.

## Výsledky

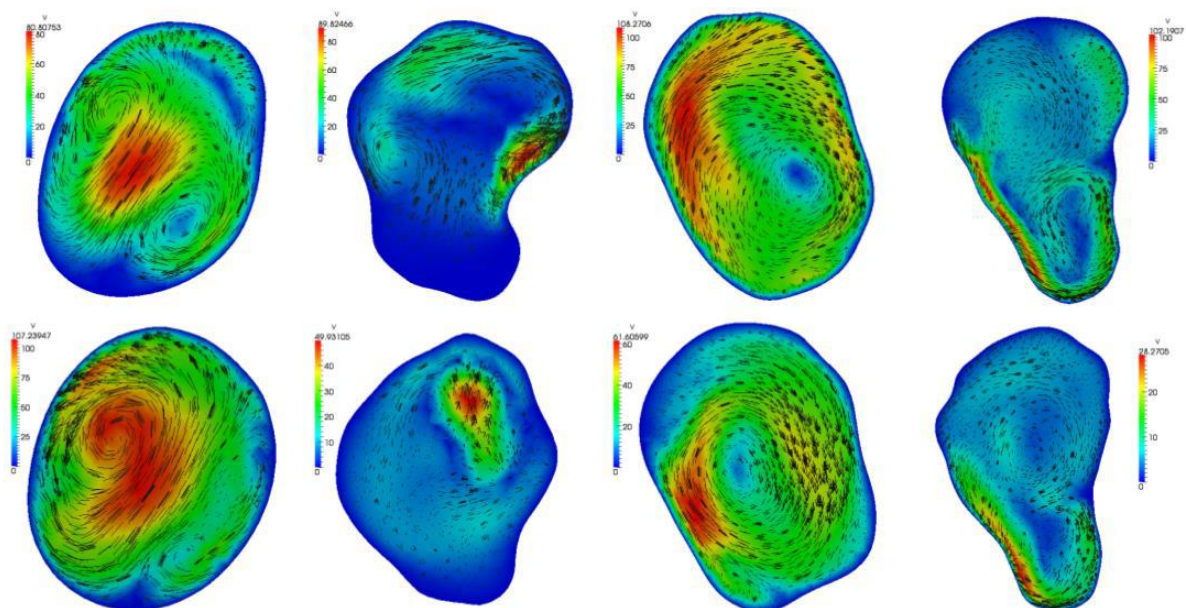
Naše výsledky ukázaly, že segmentace provedené na podkladě CT a MR angiografie mohou vést k určitým menším rozdílům v detailech 3D anatomie mozkových cév a intrakraniálního aneuryzmatu. Tyto menší rozdíly v 3D anatomii však mohou vést k významným rozdílům v hemodynamických parametrech, jak v absolutních číslech (viz tabulka 10), tak i v samotném charakteru toku. Největší rozdíl byl pak patrný u karotického aneuryzmatu, u něhož byla část vaku významně kalcifikována a segmentace vedla k největšímu rozdílu.



Obr. 15. Časová závislost na předepsané rychlosti na vstupu. Maximální hodnoty jsou počítány v časech 1,17 s a 2,17s.



Obr. 16. Roviny k porovnání výsledků získaných segmentací z CTA a MRA pro každý jednotlivý případ.



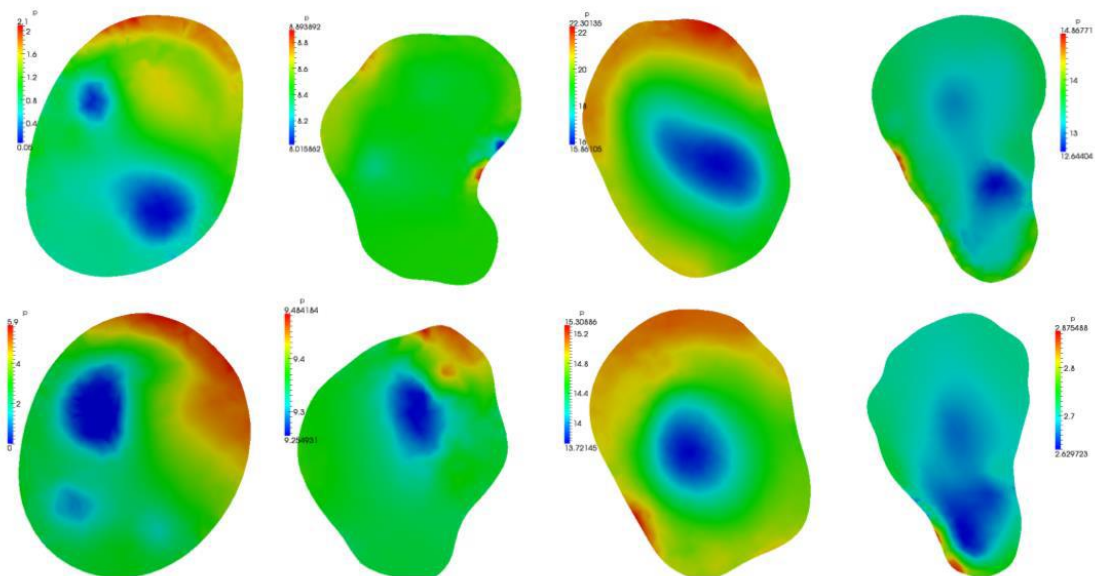
Obr. 17. Rychlostní pole ve vybraných řezech pro CTA (první řada) a MRA (druhá řada pro další případ)

	v – max	v – průměr	p – max	p – průměr
CT 1	80,8	52,9	2,1	1,1
MR 1	107,2	69,3	5,9	2,7
CT 2	89,9	63,3	8,9	5,8
MR 2	49,9	36,4	9,5	9,6
CT 3	108,3	73,0	22,3	10,8
MR 3	61,9	40,4	15,3	7,5
CT 4	124,9	83,7	15,4	7,9
MR 4	91,1	57,2	25,5	12,6

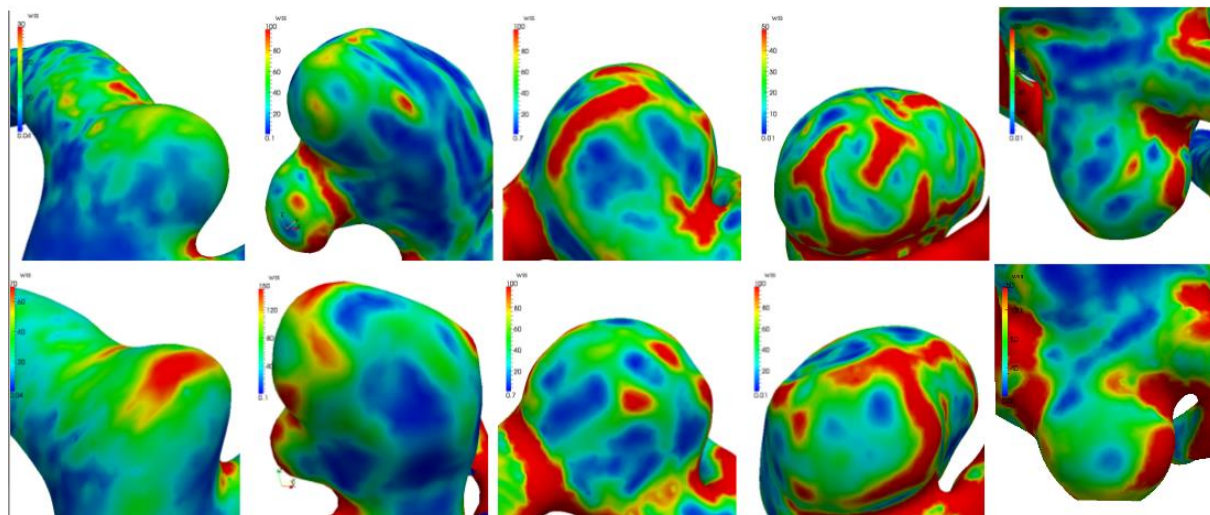
Tabulka 10. Maximální hodnoty rychlosti a tlaku ve vybraných řezech – maximální hodnoty a průměrné hodnot v průběhu jednoho srdečního cyklu (rychlost v cm/s, tlak v mmHg).

	v – max	v – průměr	p – max	p – průměr
NO CT	28,8	19,2	1,0	0,6
NO MR	51,6	29,9	3,0	1,6
CHF CT	11,0	8,0	8,5	5,7
CHF MR	8,5	12,4	9,4	9,2
VD-1 CT	54,0	35,3	19,3	9,4
VD-1 MR	25,9	22,1	14,6	7,1
VD-2 CT	20,2	17,7	13,3	6,7
VD-2 MR	15,5	8,9	24,5	12,1

Tabulka 11. Průměrné rychlosti a tlaky ve vybraných řezech - maximální hodnoty a průměrné hodnoty v průběhu jednoho srdečního cyklu (rychlost v cm/s, tlak v mmHg).



Obr. 18. Vypočítané tlaky ve vybraných řezech pro CTA (první řada) a MRA (druhá řada) pro každý případ.



Obr. 19. Smykové napětí ve vaku aneuryzmat pro segmentace provedené z CTA (první řada) a MRA (druhá řada) pro každý individuální případ.

## Diskuze

Zvyšující se zájem o problematiku CFD vede k nárůstu studií. V CFD studiích se využívají všechny 3 modalitty. Každá z nich má však svá omezení. 3DRA je metoda často využívaná v diagnostice komplexních aneuryzmat a při endovaskulární léčbě, event. v rámci control. Nicméně je to metoda invazivní a v standardní diagnostice většiny aneuryzmat spíše na ústupu. Nevýhodou je pak také nehomogenita zobrazení daná plněním kontrastu při akvizici dat. CT angiografie je v současnosti velmi často používanou metodou vzhledem k dobrému 3D zobrazení cév a zároveň struktur na bazi mozku, což lze s výhodou použít k plánování operačního přístupu k aneuryzmatu. U CT angiografie je nevýhodou vysoká dávka ionizujícího záření a z hlediska metodiky zobrazení pak problematická rekonstrukce cév v blízkosti kostních struktur. Používá se ke sledování po operacích vzhledem k tomu, že klipy vytvářejí na MRA velké artefakty. MRA se často používá ke sledování neřešených intrakraniálních aneuryzmat vzhledem k neinvazivně vyšetření a chybějícímu ionizujícímu záření. Dále se používá ke sledování pacientů po endovaskulární léčbě aneuryzmatu vzhledem k nízkým artefaktům materiálů používaným při coilingu. Velkou výhodou MRA je, že pacienta nevystavujeme ionizujícímu záření. U MR angiografie je pak nevýhodou ztráta signálu buď u velkých aneuryzmat nebo v případě pomalých toků.

Vliv vstupních neuroradiodiagnostických vyšetření na hodnocení hemodynamických parametrů v rámci CFD modelování byl studován v několika pracích. V jedné z prvních studií autoři porovnali 10 aneuryzmat vyšetřených pomocí CTA a 3D DSA.<sup>29</sup> Zjistili, že v CTA zobrazení mají aneuryzmata významně větší krček a také, že velmi malé cévy (mezi 0,7 a 1mm) byly obtížně rekonstruovatelné v CTA obraze. Pokud se týká hemodynamických parametrů, tak rozdíly v rychlosti toku ve vaku se lišily o 14% a rozdíly ve smykovém napětí o 44% a při normalizaci WSS k mateřské cévy pak o více jak 31%. Na druhou stranu kvalitativní parametry toku, jako jsou toková pole, charakter a komplexita toku měly velmi dobrou shodu ve výsledcích. Obdobné rozdíly ve WSS byly zaznamenány u jiné studie, kde autoři porovnávali 10 aneuryzmat pomocí všech 3 základních neuroradiodiagnostických

metod (CTA, MRA, 3DRA). Stejně tak autoři zjistili, že kvalitativní parametry toku jsou u všech 3 modalit obdobné.<sup>30</sup>

Další možností je porovnat přesnost všech 3 zobrazovacích modalit pomocí laboratorního modelu aneuryzmatu, tedy na fantomovém modelu. Na modelu aneuryzmatu apexu bazilární tepny se našly relativně malé rozdíly jak morfologických parametrech tak i v hemodynamických ukazatelích u všech 3 neurozobrazovacích metod.<sup>85</sup> Zatímco v morfologických parametrech byla maximální odchylka 3,8% (0,28mm) u zobrazení 3DRA, největší odchylkou v hemodynamických ukazatelích byl 8% rozdíl ve WSS na povrchu celého aneuryzmatu metodou CT angiografie. Tedy v této studii se všechny 3 zobrazovací metody ukázaly jako velmi přesné.

Další vývoj v neurozobrazovacích technikách jistě ovlivní i výsledné modelace v cerebrovaskulární problematice. Jednou z cest je integrace algoritmů používaných v CFD modelování do MR sekvencí a tak přiblížit tyto modelace do reálné praxe.<sup>109</sup> Takové studie se již objevují a i přes nižší přesnost je budoucnost slibná. Na druhou stranu zatím neexistuje jasný konsenzus a algoritmus u CFD modelů, který by byl jednoznačně využitelný v klinické praxi. Proto by taková předčasná data mohla mít spíše negativní efekt na možný vstup této metody do klinické praxe nežli pozitivní, neboť by mohla předčasnými špatnými výsledky celou problematiku spíše zdiskreditovat.

## 6.8. Vliv individuálních versus literárních vstupních dat na výsledky hemodynamických modelací u

### intrakraniálních aneuryzmat

*Švihlová H, Hejčl A, Radovnický T, Sejkorová A, Hron J, Sameš M, Dragomir-Daescu D. Role of patient-specific waveforms on the wall shear stress and fluid flow distribution in cerebral aneurysms. v přípravě*

#### Úvod

CFD modelace jsou založeny na 2 kategoriích vstupních dat: 1. 3D geometrie mateřských cév a aneuryzmatu 2. toková data na vstupu a výstupu. Zatímco 3D geometrie je samozřejmě základem CFD modelací, toková data jsou často používána průměrná literární data, což může potenciálně vést k nepřesným výsledkům.<sup>108,110</sup> Díky hemodynamickému modelování s použitím individuálně získaných dat pacientů se můžeme vyhnout zbytečným zjednodušením a naopak získat reálnější výsledky.<sup>111</sup> Jen přesné modelace získané na bázi individuálních dat jednotlivých pacientů mohou vést k potenciálnímu přínosu v klinické praxi.

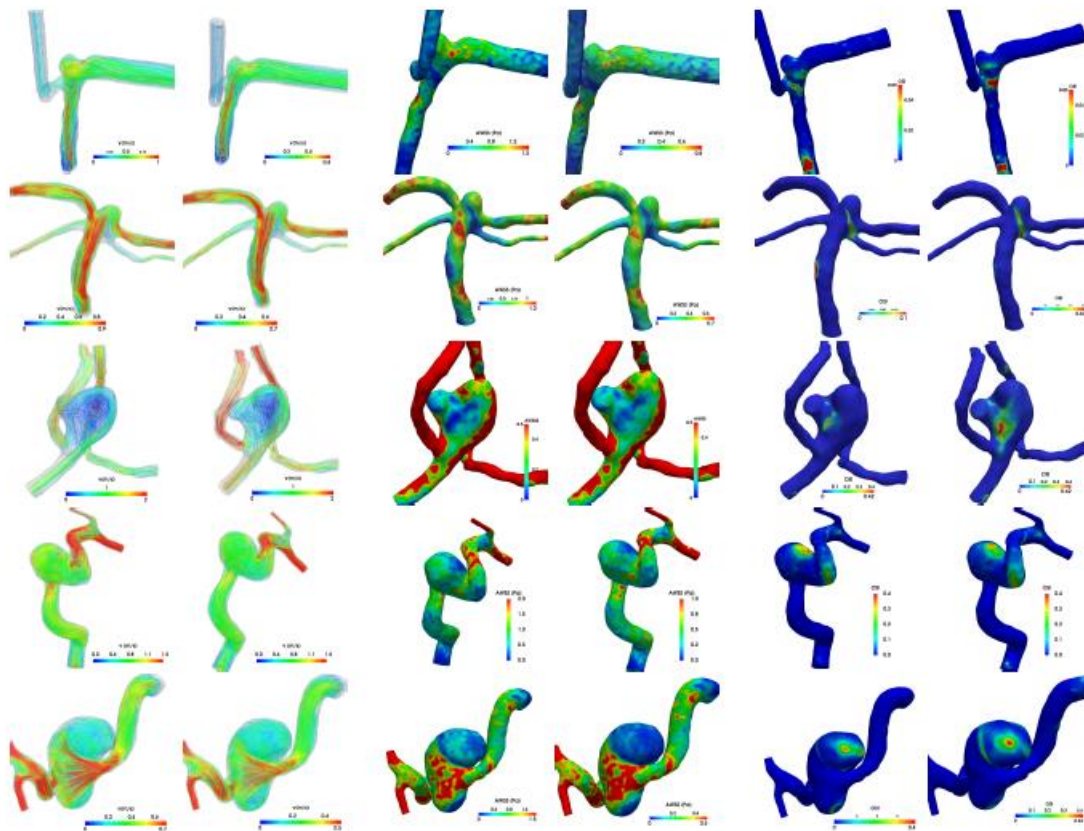
#### Metodika a výsledky

Kalkulace byly učiněny po provedení 3 srdečních cyklů. Tři srdeční cykly byly rozděleny do 100 časových kroků a poslední cyklus byl následně analyzován. Byly získány průměrné hodnoty rychlostí v čase a také průměrné hodnoty pro celý vak. Dále byly spočítány průměrné hodnoty smykové napětí, tlaku a OSI. Výsledky jsou shrnuty v obrázku 20.

Rychlost je zobrazena formou rychlostních křivek v systole. Nakonec je zobrazeno OSI. Můžeme pozorovat, že rozložení rychlostí a průměrného WSS v čase (TAWSS) je u segmentací získaných z CTA i MRA obdobné u všech aneuryzmat. Avšak jednotlivé parametry se v absolutních číslech liší a může tak dojít ke zkreslení rozložení těchto parametrů v na stěně vaku.

Délky škál TAWSS jsou 1,5 vs. 0,8Pa pro případ 1, dále 1,2 vs. 0,7Pa pro případ 2, stejné hodnoty (0,5Pa) pak pro případ č. 3, 2,0 vs. 1,0Pa u případu 4 a konečně 1,5 vs. 0,5Pa pro případ 5.





Obr. 20. Souhrn hemodynamických studií (tokové křivky, WSS, OSI) při porovnání 5 aneuryzmat v závislosti na vstupních tokových datech.

## Diskuze

CFD modelování je závislé na přesnosti vstupních dat, což je jednak morfologie vstupních cév a aneuryzmatu získaná segmentací z neuroobrazovacích metod a jednak rychlostní data na vstupních cévách. Konečným cílem je provést matematické modelování na podkladě individuálně získaných vstupních rychlostních a morfologických údajů. Doposud je známo relativně málo o vlivu vstupních rychlostních dat na konečné výsledky hemodynamického modelování aneuryzmat.

V naší studii jsme zjistili, že hlavní CFD parametry ukázaly obdobné prostorové rozložení přes vak aneuryzmatu nezávisle na typu vstupních dat; byly přitom zaznamenány jen minimální rozdíly. Tyto

výsledky se shodují s výsledky dalších studií.<sup>112-114</sup> Jedinou výjimkou byl parametr OSI, kdy u 3 z 5 případů jsme našli zásadní rozdíl mezi pozicí jeho maximální hodnoty u obou skupin. Zdá se, že parametr OSI se jeví být nejcitlivějším markerem rozdílů ve vztahu k vstupním tokovým datům, což také souhlasí s pracemi jiných<sup>114</sup>. Je dále zajímavé, že OSI také nejméně korelovalo v případě porovnání CFD parametrů při porovnání hrubých a jemných 3D sítí.<sup>32</sup> Zdá se, že reverzní oscilační toky charakterizované OSI, které je definováno jako odklon vektoru smykového napětí od dominantního směru toku krve během srdečního cyklu, vedou k proaterogenní aktivitě endoteliálních buněk.<sup>115</sup> Vyšší OSI je také popisováno u prasklých aneuryzmat.<sup>116</sup>

## 7. Všeobecná diskuze

Intrakraniální aneuryzmata se vyskytují zhruba u 3% lidí v populaci a jejich výskyt roste s věkem; dominují pak převážně u jedinců starších 50 let.<sup>2</sup> Vzhledem ke zvyšujícímu se průměrnému věku v populaci lze předpokládat v budoucnosti zvyšující se incidenci intrakraniálních aneuryzmat. Riziko ruptury je u většiny aneuryzmat nízké, nicméně je spojeno s vysokým rizikem mortality či trvalé morbidity. Ve 20. století dominovala léčba prasklých intrakraniálních aneuryzmat. Jedná se o akutní léčebný zákrok s cílem prevence reruptury, jejíž riziko je v prvních 24 hodinách mezi 4 a 14% a vede k dalšímu zhoršení klinického stavu.<sup>117,118</sup> V takových případech byla léčba nutná a tedy plně indikovaná. Do konce 20. století tak dominovala léčba intrakraniálních aneuryzmat po ruptuře, jednalo se tedy o akutní, život zachraňující výkon. Vzhledem k rozvoji radiodiagnostických metod, hlavně pak CTA a MRA na přelomu 20. a 21. století došlo k masivnímu rozšíření radiodiagnostických technik, což s sebou přineslo i zvýšený záchyt neprasklých mozkových výdutí.<sup>3</sup> Nyní tedy v oblasti léčby IA řešíme nový problém, a to indikaci preventivního řešení neprasklých IA. Stojí proti sobě riziko ruptury a jejích následků vůči riziku intervence, včetně možných krátkodobých či dlouhodobých komplikací. Přitom rozhodnutí o preventivním ošetření nebo ponechání aneuryzmatu bez ošetření je často založena na intuitivní dohodě mezi lékařem a pacientem nežli na přesných informacích. V současnosti můžeme vycházet především ze 4 velkých randomizovaných studií zabývajících se rizikem ruptury neprasklých aneuryzmat.<sup>15,17-19</sup> Z nich vyplývá, že riziko ruptury roste s velikostí aneuryzmatu, jeho lokalizací a anamnézou předchozího subarachnoidálního krvácení. Dalšími rizikovými faktory jsou hypertenze a kouření. Dosavadní doporučení jsou však stále relativně hrubá a zvláště u malých aneuryzmat je situace nejasná. Na jednu stranu je jejich riziko ruptury statisticky velmi malé, na druhou stranu počtem mezi prasklými výdutěmi dominují. Proto je hledání dalších markerů, které by nám umožnily lépe stratifikovat aneuryzmata dle rizika ruptury pro klinickou praxi z pohledu neurochirurgie žádoucí.

Ruptura aneuryzmatu je dána nerovnováhou mezi hemodynamickým napětím na stěně cévy a její pevností. Hodnocení těchto 2 jevů by tedy mělo mít přímou návaznost na hodnocení rizika.

Hodnocení biologické kvality cévní je v současnosti v klinické praxi velmi omezené a standardně se nepoužívá. Nicméně v posledních letech přichází nová MR technika, která by do budoucna mohla pomoci s diferenciací rizikových aneuryzmat, tzv. AWE (Aneurysm Wall Enhancement).<sup>119-121</sup> Jedná se o techniku MRA s kontrastem, většinou aplikovanou na 3T MR přístrojích. Dle nedávné meta-analýzy je AWE statisticky významným markerem prasklého aneuryzmatu a slibným indikátorem pro identifikaci vysoce rizikových aneuryzmat. Vývoj v této oblasti se zdá být zajímavý a mohl by přinést posun v identifikaci rizikových aneuryzmat i vzhledem k relativně jednoduchému algoritmu vyšetření oproti hemodynamickým indikátorům.

Druhým faktorem jsou pak hemodynamické parametry v mateřské cévě a hlavně uvnitř aneuryzmatu. Jejich pochopení a hodnocení se v posledních 15 letech rozvíjí v podobě matematického modelování hemodynamiky, tedy computational fluid dynamics (CFD).

### **7.1. Hemodynamika a vznik mozkových aneuryzmat**

Intrakraniální výdutě jsou způsobeny nepoměrem mezi tahovým napětím ve stěně cévy a hemodynamickými inzulty, kterým je stěna vystavena. Tlakové napětí ovlivňuje obrat, syntézu a rozpad, kolagenu uvnitř cévní stěny. Intrakraniální cévy jsou charakteristické malým průměrem s vysokým krevním průtokem. Proto jsou ovlivněny smykovým napětím krevních částic působících na jejich stěnu. Smykové napětí je detekováno endoteliálními buňkami, které tyto mechanické signály transformují na biologické a tím zajišťují homeostázu a remodelaci stěny cév<sup>122</sup>. Patologické hodnoty smykového napětí pak navozují změny ve stěnách přenášené endoteliálními buňkami, jako jsou prozánětlivé reakce, aktivace metaloproteináz, degradace extracelulárního matrixu, destrukční remodelace či úmrtí buněk. Tlakové napětí vyvolává tahové napětí v cévní stěně, na které reagují

hladké svalové buňky, fibroblasty a myofibroblasty regulující dynamiku kolagenu.<sup>56,123</sup> Právě v bifurkaci intrakraniálních cév je smykové napětí nejvyšší, což přispívá k rozvoji aneuryzmat.<sup>124</sup>

Geometrie cévní stěny neustále ovlivňuje charakter toku a jeho parametry. Větvení cév na bázi mozku na Willisově okruhu generuje v bifurkacích cév komplexní charakter toku s vysokým smykovým napětím, což vede k remodelaci cévní stěny a potenciálně vzniku mozkového aneuryzmatu.<sup>45,46</sup> Vysoké smykové napětí nejspíše spouští kaskádu na buněčné úrovni, která vede k histologickým změnám cévní stěny s následným oslabením. Navíc anatomické variace cév na bázi mozku (změna velikosti cév, úhlů mezi cévami, ageneze cév, např. karotid apod.) vedou k dalším atypickým v hemodynamice a zvýšení rizika vzniku mozkového aneuryzmatu. Sami jsme z klinické praxe takový příklad raritně uloženého aneuryzmatu na junkci P12 a PCom u pacienta s uzávěrem obou karotických tepen popsali.<sup>125</sup>

Dalším patofyziologickým mechanismem vzniku aneuryzmatu je abnormální sekrece faktorů endoteliálních buněk (např.- oxid dusnatý (NO), prostaglandiny nebo endoteliální růstové faktory)produkovaných pod vlivem smykového napětí. Následkem jsou pak změny cévního napětí či remodelaci cévní stěny. V oblastech s nízkým smykovým napětím, tedy zónách, kde stagnuje krevní tok, dochází k adhezi leukocytů pomocí adhezivních molekul, jako je VAM-1 (vascular adhesion molecule-1). Adheze leukocytů pak může vést k aktivaci imunitních a zánětlivých změn, které nabourávají stávající strukturu cévní stěny, a mohou vést k jejímu zeslabení. Tlakové působení na cévní stěnu vede k lokální dilataci a tím iniciaci mozkového aneuryzmatu. Naopak vysoké smykové napětí vede ke zvýšení koncentrace NO inhibicí proliferace hladkých svalových buněk v cévní stěně. I další faktory jako např. hypertenze, kouření či genetická predispozice mohou vést k oslabení cévní stěny. Tyto faktory snižují práh pro patologickou odpověď cévní stěny na hemodynamický inzult<sup>56,123</sup>. Existují některá hereditární onemocnění, jako autozomálně dominantní polycystóza ledvin, Ehler-Danlosův syndrom typ IV nebo fibromuskulární dysplázie, se kterými je spojován vyšší výskyt mozkových výdutí.

Bočná (nástěnná) aneuryzmata jsou určitou specifickou podskupinou intrakraniálních aneuryzmat. Mantha et al. provedli studii, ve které porovnali WSS právě u pacientů s bočnými aneuryzmaty a cévou upravenou virtuálním odstraněním aneuryzmatu.<sup>51</sup> Tato studie ukázala, že WSS je v místě vzniku budoucího aneuryzmatu nízký, což je nejspíše dáno stagnací krevního toku.

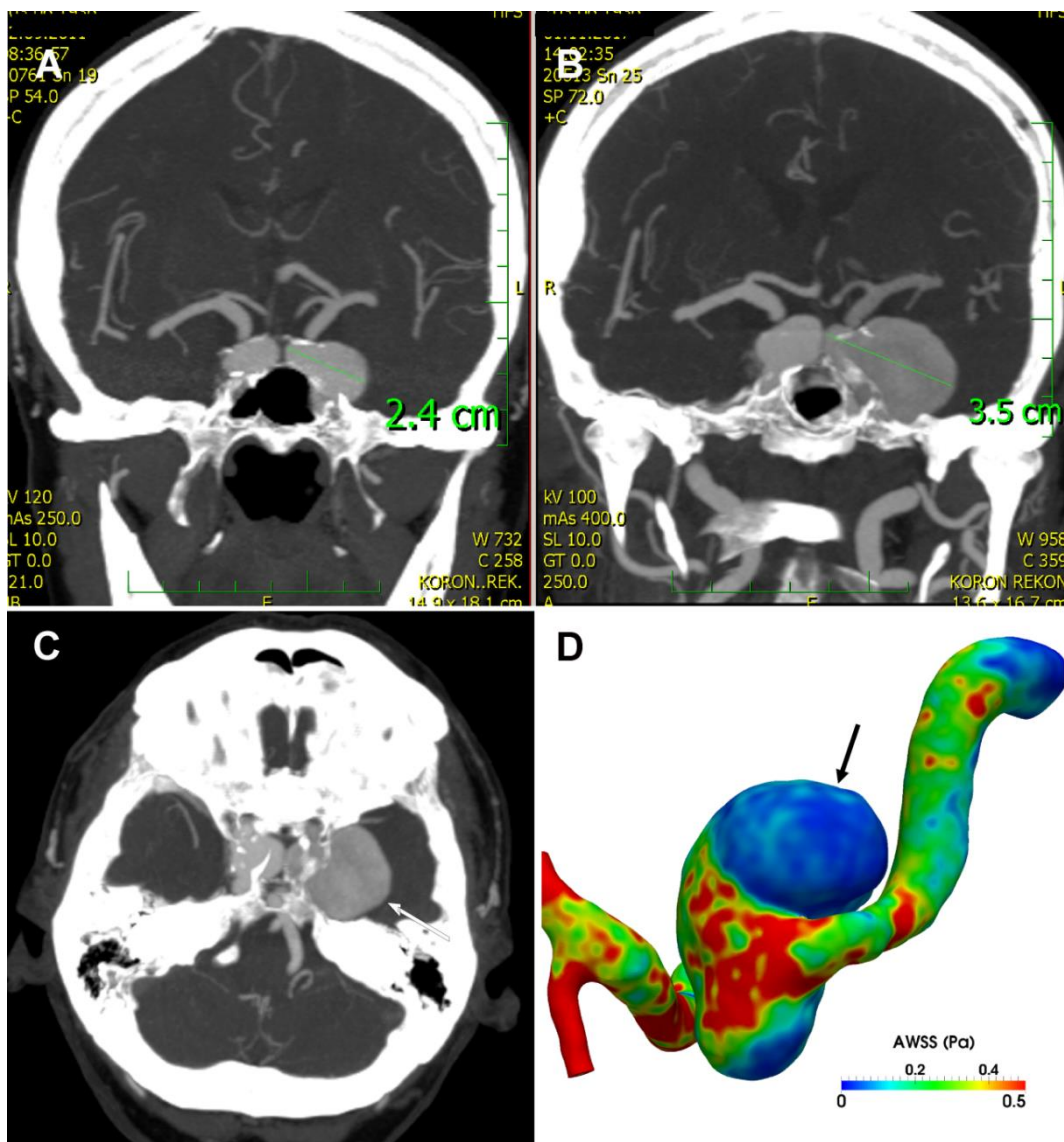
## 7.2. Hemodynamika a růst mozkových aneuryzmat

Vznik aneuryzmatu je následován buď jeho stabilizací, nebo dalším růstem s rizikem ruptury. Roční riziko růstu je u 3–6% všech aneuryzmat a u 2,6–4,5% všech malých aneuryzmat<sup>123,124,126,127</sup> (obr. 21A,B). Růst aneuryzmatu je známkou jeho instability a vyššího rizika ruptury. Proto je tendence takováto aneuryzmata preventivně ošetřit. Aneuryzmata mohou růst buď jako celek, nebo může dojít jen k růstu v určité malé oblasti (fokální růst), s rozvojem tzv. “blebu” či sekundárního aneuryzmatu. Několik studií ukázalo, že globální růst probíhá spíše v oblastech nízkého WSS a vysokého OSI<sup>70</sup> (obr. 21C). Na druhou stranu oblasti vysokého WSS s velkým gradientem WSS způsobují remodelaci v oblasti krčku aneuryzmatu.<sup>69,128,129</sup> Machi et al. posuzovali vztah mezi smykovým napětím a typem růstu. U aneuryzmat s fokálním růstem bylo v místě růstu nízké smykové napětí s vysokým OSI, zatímco u aneuryzmat s globálním růstem bylo smykové napětí vysoké s vysokým prostorovým gradientem WSS<sup>72</sup>. Nicméně zásadním faktorem je dynamika změn v čase. Cebal et al. zjistili, že sekundární váčky (“blebs”) vznikají v místech s vysokým smykovým napětím a po jejich formaci dojde k jeho snížení<sup>129</sup>. K určení nejvhodnějších hemodynamických parametrů k posouzení rizika růstu a ruptury aneuryzmatu bude třeba dalších studií o větším počtu aneuryzmat. Dosud největší studie zabývající se hemodynamikou a růstem byla založena na hodnocení “pouhých” 27 aneuryzmat.<sup>130</sup>

Existuje několik studií, které hodnotí vliv WSS na růst aneuryzmatu s různými výsledky. Meng et al. navrhli koncept, v kterém jak vysoké, tak nízké smykové napětí hrají úlohu v růstu a ruptuře aneuryzmat, přičemž se liší v mechanismu působení.<sup>56</sup> Dle tohoto konceptu vysoké smykové napětí vede spíše k aktivaci hladkých svalových buněk a fibroblastů (mural-cell mediated pathway), zatímco

nízké smykové napětí vede k aktivaci zánětlivých buněk (inflammatory-cell mediated pathway). Proti tomuto konceptu však jde jedna z prvních studií korelujících hemodynamické modelace s histologií; v této byl zánět asociován s vyšším tokem včetně zvýšeného smykového napětí.<sup>131</sup>

Růst aneuryzmatu je ovlivněn nejen “vnitřními” faktory, ale také okolním prostředím, které může významně ovlivnit jeho tvar a růst. Příkladem jsou kostní struktury báze lebni u aneuryzmat vnitřní karotidy či bazilární tepny, apod.<sup>72</sup> (obr. 21D).



Obr. 21. Růst intrakraniálního aneuryzmatu a CFD.

A. CT angiografie zobrazuje bilaterální karotická aneuryzmata v segmentu kavernózního splavu v roce 2011. B. CT angiografie provedená v roce 2017 prokazuje růst obou aneuryzmat, vlevo je již aneuryzma gigantické, v maximálním rozměru dosahuje 35 mm. C. CT angiografie u stejné pacientky ukazuje, jak je růst kavernózních aneuryzmat ovlivněn okolními kostními strukturami báze lebni (šipka

*ukazuje místo růstu aneuryzmatu). D. Hemodynamické parametry kalkulované u gigantického aneuryzmatu kavernózního splavu vlevo ukazuje, že místa růstu jsou v oblastech s nízkým smykovým napětím (viz šipka).*

### **7.3. Hemodynamika ve vztahu k riziku ruptury aneuryzmatu**

Degenerace stěny aneuryzmatu postupuje od krčku směrem ke kopuli vaku. Ruptura aneuryzmatu většinou nastane v místě apexu, což je také často oblast nízkého smykového napětí. Charakter toku a jeho vlastnosti jsou ovlivňovány tvarem vaku. Uvnitř aneuryzmat s úzkým krčkem může být pomalý tok s recirkulacemi, což se projeví nízkým smykovým napětím vedoucím ke zvýšené degeneraci cévní stěny.

Hemodynamické změny uvnitř aneuryzmatu, které vedou k produkci biologických signálů v endoteliálních buňkách, mohou mít za následek mikroskopické změny v cévní stěně.<sup>132</sup> Oxid dusnatý je klíčový mediátor nízkého smykového napětí a oscilací ve smykovém napětí. Nízké smykové napětí dále podporuje expresi adhezivních molekul, jako je VCAM-1 a ICAM-1.

Velké množství studií se zaměřilo na rozdíly v hemodynamických parametrech mezi prasklými a neprasklými aneuryzmaty. Zhou et al. provedli meta-analýzu 22 studií čítající 1257 jedinců a zjistili, že právě nízké smykové napětí (0-1,5 Pa) ve vaku aneuryzmatu je charakteristické pro prasklá aneuryzmata<sup>97</sup>. Předpokládá se, že smykové napětí o velikosti přibližně 2.0 N/m<sup>2</sup> (Pa) je z hlediska zachování integrity cévní stěny nejvhodnější. Smykové napětí nižší než 1.5 N/m<sup>2</sup> vede k apoptóze endoteliálních buněk<sup>77</sup>. Např. Takao et al. zjistili, že minimální hodnota WSS u prasklých aneuryzmat byla poloviční v porovnání s neprasklými aneuryzmaty. Nízké smykové napětí tak může být indikátorem zvýšeného rizika ruptury intrakraniálního aneuryzmatu. Dále několik autorů prokázalo, že u prasklých aneuryzmat je oblast nízkého WSS v porovnání s neprasklými aneuryzmaty větší<sup>95,111,133</sup>. Podobné výsledky jsme zjistili i v naší vlastní studii (Sejkorová et al., v přípravě). Na druhou stranu Cebal a jeho tým porovnali výsledky CFD u 210 aneuryzmat se závěrem, že prasklá



aneurysmata mají koncentrovaný proud krve a vyšší smykové napětí s vyšší maximální hladinou WSS.<sup>98</sup>

V nemalém množství bylo provedeno hodnocení hemodynamiky u prasklých mozkových výdutí, u kterých bylo identifikováno místo ruptury.<sup>93,105,106</sup> V převážné většině se jednalo o chirurgické série, kdy neurochirurg identifikoval místo ruptury perioperačně. Existují také výjimečné kazuistiky endovaskulární, kdy dojde k ruptuře periprocedurálně přímo na angioline.<sup>102</sup> Po vytvoření 3D sítě těchto aneurysmat jsou následně kalkulovány hemodynamické parametry v aneurysmatu se zaměřením na místo ruptury. Tato oblast je často charakterizována specifickými hodnotami hemodynamických parametrů. Dle několika studií je místo prasknutí aneurysmatu v oblasti, kde dopadá přímý proud krve z příchozí cévy.<sup>73,102,106</sup> Taková situace byla popsána též u aneurysmatu terminální bazilární tepny několik hodin před jeho prasknutím<sup>108</sup>. Jedním z nedostatků matematického modelování je zatím malé množství studií, které by korelovaly vztah mezi biologií cévní stěny a hemodynamikou. Přitom nalézt vztah mezi histologickými změnami a hemodynamickými parametry by mohlo zpřesnit její výpovědní hodnotu a tím posunout tuto metodu blíže k reálnému využití. Frösen et al. klasifikovali čtyři typy histologické stavby stěn aneurysmat na základě poškození struktury cévní stěny, myointimální hyperplázie, proliferace hladkých svalových buněk a přítomnosti organizovaného trombu.<sup>134</sup> Stěna prasklého aneurysmatu je častěji charakterizována tím, že je dezorganizovaná, tenčí, hypocelulární a je přítomen organizovaný trombus. Jednotlivé typy stavby cévní stěny v rámci jedné výdutě v sebe mohou přecházet. Nedávno byla publikována jedna z prvních studií, která koreluje hemodynamické parametry s charakterem cévní stěny.<sup>131</sup> Autoři celkem překvapivě vzhledem k původním předpokladům zjistili, že vysoký WSS a vysokorychlostní charakter toku souvisely s nálezem zánětlivých změn ve stěně aneurysmatického vaku, zatímco oblasti nízkého toku souvisely s degenerativními změnami ve stěně aneurysmatu a ztrátou buněk hladkého svalů a pericytů. Korelace histologických změn a hemodynamiky se přitom vyhýbá riziku chyby při porovnání prasklých a neprasklých aneurysmat. Pravděpodobně bude rozdíl

mezi aneuryzmatem, které nepraskne nikdy a mezi aneuryzmatem jehož ruptura je otázkou času. Jaké aneuryzma právě analyzujeme, nevíme.

Nevýhodou hodnocení hemodynamických parametrů u prasklých mozkových výdutí je fakt, že se většinou hodnotí parametry hemodynamiky u aneuryzmat po ruptuře. Vlastní morfologie vaku přitom může být změněna proti stavu před rupturou, a proto získané výsledky nemusí být pro zhodnocení rizika ruptury zcela relevantní.<sup>101</sup> V naší vlastní práci jsme zjistili, že u sledovaného aneuryzmatu, které následně prasklo, došlo k vzniku sekundárního vaku, častého místa ruptury.<sup>135</sup> V tomto místě se snížilo smykové napětí a zpomalil se tok. V průběhu času se také zvětšila oblast nízkého smykové napětí (Sejkorová et al, v přípravě).

#### **7.4. Korelace hemodynamiky s biologií cévní stěny**

Stěna aneuryzmatu praskne, pokud dojde k nerovnováze mezi silou stěny aneuryzmatu a hemodynamickými parametry; obě vzájemnosti se přitom ovlivňují. Modelovat vztah mezi histologickými změnami a hemodynamickými parametry je logickou cestou vývoje výzkumu. Korelace histologických změn s matematickými modely mohou pomoci s verifikací správnosti matematických modelů hemodynamiky, lepšímu porozumění získaných dat a přenesení této metodiky blíže k vyžití v klinické neurochirurgické praxi.

Frösen et al. klasifikovali čtyři typy histologické stavby stěn aneuryzmat na základě dezorganizace struktury cévní stěny, myointimální hyperplázie, proliferace hladkých svalových buněk a přítomnosti organizovaného trombu (tab. 12).<sup>134</sup> Čím více byla stěna dezorganizovaná, tenší, hypocelulárnější s přítomností organizovaného trombu, tím spíše souvisela s rupturou. Jednotlivé typy stavby cévní stěny v rámci jedné výdutě v sebe mohou přecházet.

Doposud bylo provedeno malé množství studií, které by korelovaly vztah mezi biologií cévní stěny a hemodynamikou. V jedné z prvních studií autoři celkem překvapivě vzhledem k původním

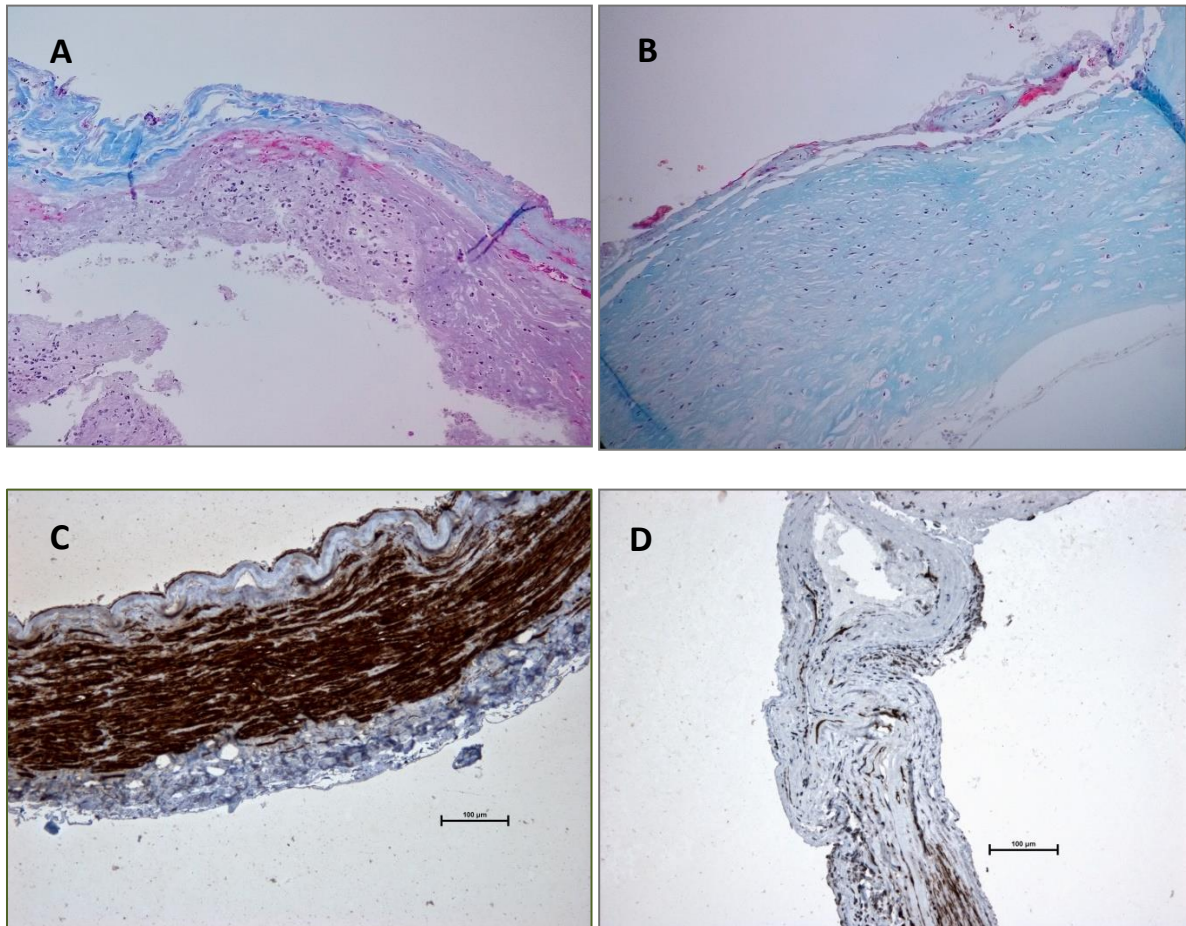
předpokladům zjistili, že vysoký WSS a vysokorychlostní charakter toku souvisely s nálezem zánětlivých změn ve stěně aneuryzmatického vaku, zatímco oblasti nízkého toku souvisely s degenerativními změnami ve stěně aneuryzmatu a ztrátu buněk hladkého svalu a pericytů.<sup>131</sup> Tento poznatek jde do značné míry proti dosavadním představám, kdy se předpokládalo spíše přímý vztah mezi nízkým WSS, pomalým tokem a zánětlivými degenerativními změnami uvnitř cévní stěny.<sup>56</sup> Korelace histologických změn a hemodynamiky se přitom vyhýbá chybám souvisejícím s hodnocením CFD parametrů ve vztahu např. k ruptuře aneuryzmatu: zatímco ta prasklá byla před rupturou neprasklá a ta neprasklá by klidně mohla za pár hodin být prasklámi.

V našem vlastním projektu provádíme hodnocení histologických změn u prasklých a neprasklých intrakraniálních aneuryzmat. Dle předběžných dat na prvních 17 vzorcích jedinců s prasklými (n = 6) a neprasklými IA (n = 11) a 11 kontrolní vzorky z oblasti Willisova okruhu z kadaverů vyplývá, že u pacientů s neprasklými aneuryzmaty byla stěna poškozena jizvením s vymizením elastické membrány. V klasifikaci dle Frösena et al. odpovídala kategoriím A až C (viz tabulka 12), tj. menším až středním strukturálním změnám. Na druhou stranu stěna prasklých aneuryzmat byla ztenčená, bez elastické membrány, hypocelulární, fibrotizovaná, často s přítomností organizovaného trombu. V klasifikaci dle Frösena odpovídala kategoriím C a D, tj. výrazně poškozená stěna.

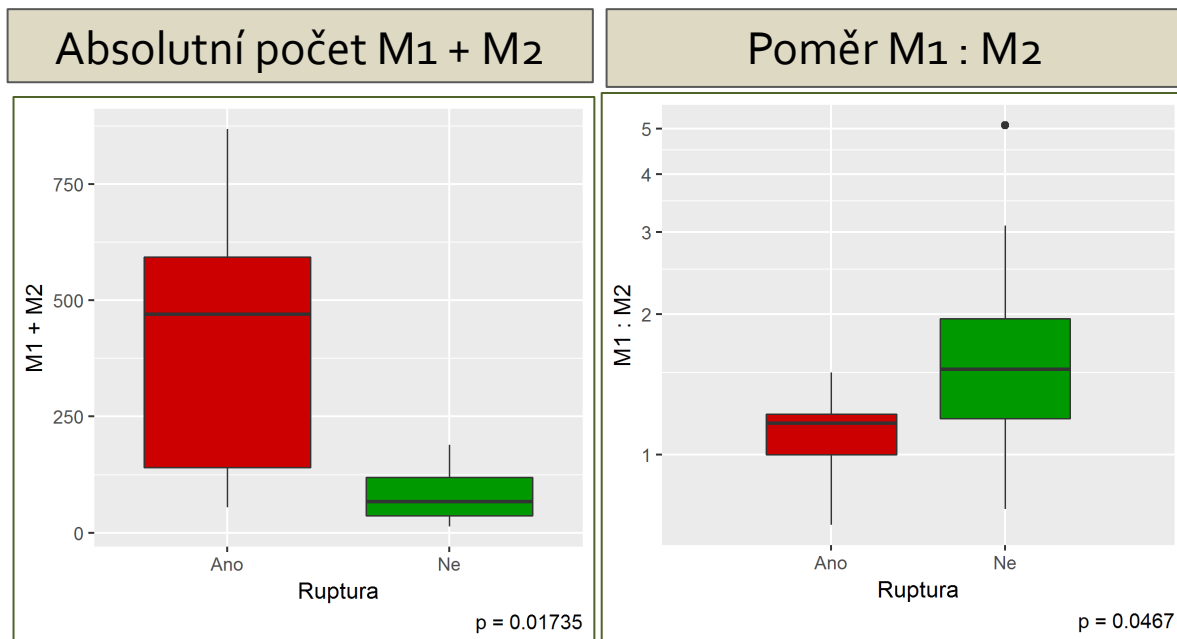
Typ	Histologické změny
A	Endotelem vystlaná stěna s lineárně organizovanými hladkými svalovými buňkami.
B	Zesílená stěna s disorganizovanými hladkými svalovými buňkami
C	Hypocelulární stěna s myointimální hyperplazií nebo organizovanými intraluminálními tromby
D	Extrémně tenká hypocelulární stěna lemovaná tromby

Tabulka 12. Klasifikace histologických změn intrakraniálních aneuryzmat dle Frösena et al.<sup>134</sup>

Dále byla ve stěně prasklých aneuryzmat signifikantně větší zánětlivá celulóza. Zatímco u neprasklých aneuryzmat převažoval subtyp makrofágu M1, u prasklých došlo k nárůstu subtypu M2, takže výsledný poměr obou subtypů byl téměř vyrovnaný (obr. 23).



Obr. 22. A. Kontrolní céva (barvení Massonův trichrom), B. Kontrolní céva (Ab anti- $\alpha$ -SMA barvení) C. Neprasklé aneuryzma (barvení Massonův trichrom) D. Prasklé aneuryzma, je patrná výrazná redukce buněk hladké svaloviny ve stěně prasklého aneuryzmatu (Ab anti- $\alpha$ -SMAbarvení).



Obr. 23. Absolutní a relativní počet M1 a M2 makrofágů v prasklých a neprasklých aneuryzmatech. U prasklých aneuryzmat je patrný celkově vyšší počet M1iM2 makrofágů. Poměr M1:M2 se u prasklých aneuryzmat významně snižuje.

Korelace biologie cévní stěny u intrakraniálních aneuryzmat má také své limitace:

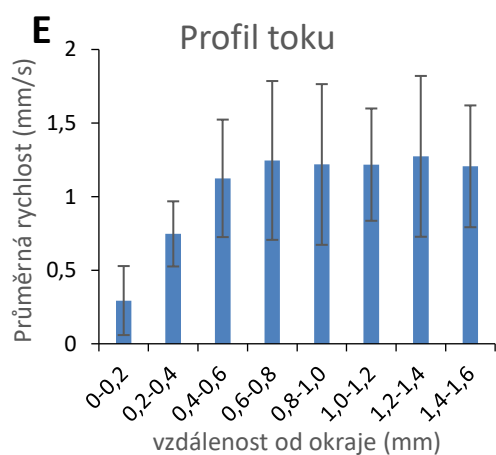
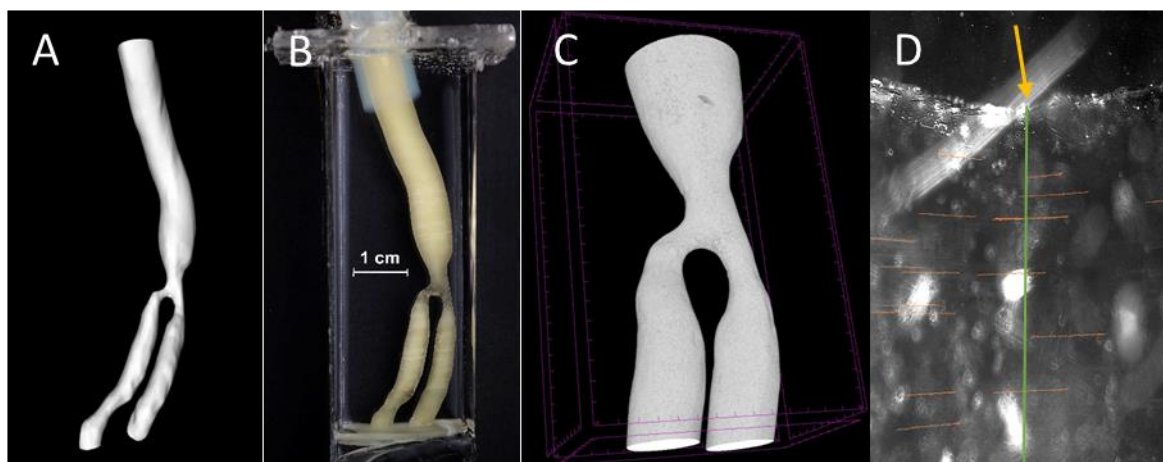
1. Odběr jen části vaku

K histologickému hodnocení nelze odebrat celé aneuryzma. Vzhledem k nutnosti uzavření minimálně krčku, ale často i významné části vaku titanovou svorkou, lze často odebrat pouze apex vaku a to ještě u větších aneuryzmat. Malá aneuryzmata jsou často do svorky zavzata celá. Na druhou stranu velká aneuryzmata mají často stěnu ateroskleroticky změněnou, zbytnělou či kalcifikovanou a tedy vyžadují k úplnému zavření aplikaci např. několika paralelních klipů a tedy často minimálního zbytku volného vaku, který by umožňoval odběr vzorku. Možným aspoň částečným řešením je korelace hemodynamiky s perioperačním popisem charakteru stěny aneuryzmatu (ztenčená stěna, kalcifikace, zesílená aterosklerotická stěna, apod.) neurochirurgem.

2. 3D orientace histologického vzorku vůči angiografickému zobrazení

Problémová je orientace odstřiženého vaku v 3D prostoru, respektive vůči 3D neuroradiologickému zobrazení. Při zpracování hemodynamických parametrů se pracuje v 3D zobrazení vycházející z CTA či 3D DSA. Nicméně po odstřižení hrotu vaku je pak nutné zorientovat vzorek a patřičně označit tak, aby bylo možno ideálně zkorelovat histologii cévní stěny s hemodynamickými výsledky. Doposud byla publikována 1 metodologická studie, která toto téma otevírá. Přesto je však v rámci klinické praxe obtížně použitelná. V rámci současného výzkumného projektu podpořeného Agenturou zdravotnického výzkumu se o tuto korelaci pokoušíme. Ke značení vaku používáme genciánovou violeť, která se běžně používá ke značení intrakraniálních cév, například při šití extrakraniální-intrakraniální spojky („ECIC bypass“).

Jiným onemocněním, které se také využívá k výzkumu vztahu aterosklerózy a hemodynamiky je karotický plát v bifurkaci společné karotické tepny. Tento model je z mnoha aspektů výhodnější z několika důvodů. Odebrat kompletní karotický plát je standardním postupem a lze jej *in toto* bez natnutí vybalit a celý připravit k histologickému vyšetření. Vzhledem k velikosti plátu a jednoduché orientaci v 3D geometrii karotických tepen je prostorová korelace modelu plátu ve vztahu k 3D obrazu hemodynamických kalkulací jednoduchá. Také matematické kalkulace na karotických tepnách jsou významně jednodušší vzhledem k relativně rovnému tvaru cév a větší velikosti průřezu tepen, které jsou tak méně ovlivněny drobnými nerovnostmi a chybami danými zdrojovými daty. Sami jsme zahájili studium aterosklerózy v korelaci s histologickým vyšetřováním karotických plátů. Navíc máme k dispozici možnost laboratorní verifikace (viz obr. 24). Studium karotických plátů a hemodynamických charakteristik v bifurkaci společné karotidy tak může přispět k porozumění aterosklerózy a degenerativních změn cévní stěny s přesahem i do problematiky intrakraniálních aneurysmat.



Obr. 24. Příklad přípravy in vitro modelu stenózy v karotické bifurkaci k laboratornímu hodnocení tokových parametrů: Po vytvoření 3D obrazu získané segmentací zdrojových obrazů z CT angiografie (A) se tento připraví metodou 3D tisku a zalije do silikonu (B) a následně rozpustí, čímž vznikne duté lumen jako u karotidy. V určených oblastech (viz šipka, obr. D) se provádí hodnocení tokového profilu (E). Pohledy na modely mezi obrázky A-C se mohou lišit.

## 7.5. Limitace matematického modelování mozkových aneuryzmat

Matematické modelování v problematice intrakraniálních aneuryzmat posouvá naše povědomí o patofyziologii jejich vzniku, vývoje či ruptury. Přesto je však nutno vést v patrnosti, že vlastní modelování je zatíženo velkým množstvím zjednodušení. Jedná se přece jen o matematické modely, které zatím neumí odrazet celou podstatu biologie cévní stěny, její pulzace, aterosklerotických změn,

a podobně. Intrakraniální cévy jsou simplifikovány coby rigidní trubky. Reologické vlastnosti krve jsou simplifikovány coby newtonská kapalina. Další velmi častou simplifikací je použití průměrných hodnot vstupních rychlostí na vstupní cévě.

Další zásadním momentem je rozdílná metodika a rozdílné výsledky jednotlivých skupin zabývajících se matematickým modelováním aneuryzmat ve světě. Jedním z důvodů může být rozličná metodika různých výzkumných skupin, jak ukázal mezinárodní projekty The Computational Fluid Dynamics Rupture Challenge 2013 CFD Rupture Challenge – Phase I a Phase II.<sup>136,137</sup> Toto potvrdila nedávná studie hodnotící proces segmentace u jednotlivých skupin.<sup>138</sup> Do budoucna je proto nutné, aby se metodika matematického modelování postupně sjednotila, aby bylo možno výsledky porovnat celosvětově.

Další nevýhodou CFD modelace je relativně složitý protokol s nutností zahrnující náročné kalkulace s využitím často superpočítačových clusterů. Nicméně, vzhledem k technologickému vývoji se již objevují studie, které ukazují, že parametry hemodynamiky lze popsat v rámci vyšetření pacienta na magnetické rezonanci, čili modalitě často užívané ke sledování pacientů s neprasklým aneuryzmatem vzhledem k absenci radiační zátěže.<sup>109</sup> Lze očekávat, že další technologický vývoj může umožnit vyšetření hemodynamických parametrů v rámci standardního algoritmu MR vyšetření. V takovém případě můžeme kvantifikovat riziko jak v rámci vstupního vyšetření, tak i jeho vývoj v čase při opakovaných MR vyšetřeních.

## **7.6. Možný přínos CFD v rozhodovacím algoritmu při ošetření intrakraniálních aneryzmat z pohledu neurochirurgie**

Modelace a hodnocení hemodynamických parametrů rozšiřuje náš pohled na mozková aneuryzmata. Narůstající záchyt neprasklých aneuryzmat nás nutí co nejvíce zpřesnit individuální riziko ruptury, ať již v momentě diagnostiky či v průběhu času, pokud se rozhodneme pacienta primárně sledovat.



Novým faktorem je možnost kvantifikovat hemodynamické parametry uvnitř aneuryzmatu. Tuto metodiku rozvíjeli a dále rozvíjejí převážně endovaskulární radiologové s cílem posoudit vliv endovaskulární terapie, např. stentů či flow-diverterů, na léčbu a vývoj aneuryzmatu po implantaci. Nicméně narůstající záchyt neprasklých aneuryzmat vede k nutnosti zpřesnění stanovení rizika ruptury. Tuto metodiku tak mohou využít i neurochirurgové, jak při sledování aneuryzmatu, tak i indikaci léčbě.<sup>135</sup> Některé aspekty v souvislosti s rozvojem problematiky matematického modelování lze navíc získat jen při neurochirurgických operacích: přímá vizualizace stěny aneuryzmatu pod mikroskopem (kalcifikace, zeslabení stěny, trombóza), identifikace místa ruptury, nebo odběr stěny výdutě k histologickému vyšetření po jejím zaklipování, apod. Perioperační nález lze pak verifikovat histologickým vyšetřením a toto korelovat s výsledky hemodynamických parametrů, což může v konečném důsledku vést k lepší korelaci mezi matematickými modely a biologickými vlastnosti stěny cév a mozkových výdutí. Některé takové studie se již objevují.<sup>131</sup> V současnosti pracujeme na výzkumném projektu financovaným AZV ČR 17-32872A Korelace modelace hemodynamických parametrů s histologickými změnami stěny mozkových aneuryzmat.

Z klinického hlediska je zásadní, aby parametry hemodynamiky byly využitelné v klinické praxi. Existuje např. studie poukazující na vztah mezi hemodynamikou a rizikem selhání endovaskulární léčby ošetřeného aneuryzmatu na hrotu bazilární tepny.<sup>139</sup> Konkrétními parametry, které jsou nejčastěji zmiňovány s možným brzkým klinickým využitím, jsou smykové napětí a charakter toku. Velké množství studií ukazuje, že aneuryzmata s nízkým smykovým napětím a komplexním tokem jsou spojena s vyšším rizikem ruptury.<sup>96,97</sup> Naše vlastní studie u 4 sledovaných aneuryzmat ukázala, že u aneuryzmatu, u kterého došlo později k ruptuře, se zvětšovala oblast nízkého smykového napětí, tedy LSA (low shear stress area, Sejkorová et al., v přípravě). Další vývoj CFD v problematice intrakraniálních aneuryzmat tak může přinést užitečné informace ve stále aktuálnějším tématu.

## **7.7. Konkrétní příklady využití matematického modelování intrakraniálních aneurysmat**

### **v neurochirurgické praxi:**

1. Indikace k operaci či observaci u neprasklých aneurysmat: primozáchyt, sledování – vývoj v čase.
2. Identifikace prasklého aneurysmatu u pacientů se subarachnoidálním krvácením a mnohočetnými aneurysmaty.
3. Indikace k chirurgickému či endovaskulárnímu řešení (predikce možného selhání endovaskulární léčby).<sup>139</sup>

## 8. Závěry

Počítačové modelování hemodynamiky je metodou umožňující studium patofyziologie vzniku, vývoje a ruptury mozkových aneuryzmat. Uzávěr magistrálních krčních tepen vede k významným změnám v hemodynamickém zatížení tepen Willisova okruhu, což podporuje vznik aneuryzmat v této oblasti, často i v méně typických lokalizacích. Přesná diagnostika IA aneuryzmat může být v budoucnosti zlepšena použitím automatických algoritmů k jejich detekci v rámci vyšetřovacího protokolu na magnetické rezonanci. Při sledování IA je důležitým faktorem jejich růst, který probíhá v oblastech nízkého smykového napětí. Lokální progredující pokles smykového napětí v čase může vést v této části vaku k jeho ruptuře. Perioperační identifikace místa ruptury při neurochirurgických operacích umožňuje přesnější korelaci s matematickými modely. Zároveň nám resekce vaku při neurochirurgické operaci s následným histologickým vyšetřením vzorku aneuryzmatu otvírá novou možnost propojení hemodynamických modelů s biologií intrakraniálních cév.

Matematické modelování hemodynamiky intrakraniálních aneuryzmat je v současnosti stále založeno na značném zjednodušení těchto modelů. Jedním z faktorů, který má zásadní vliv na výsledky CFD jsou zdrojová neuroradiologická vyšetření intrakraniálních cév. Méně významnou roli pak hraje rozdíl mezi použitím literárních či individuálně zjištěných parametrů toku (rychlost, rychlostní křivka). Důležité je při CFD modelování porovnávat aneuryzmata stejné velikosti, neboť samotná velikost tyto výsledky významně ovlivňuje.

Matematické modelování hemodynamiky je zatím převážně experimentální metodou s doposud minimálním přesahem do klinické neurochirurgické praxe. Teprve další vývoj v této oblasti ukáže, zdali se matematické modelování hemodynamiky stane standardní součástí klinického algoritmu v léčbě intrakraniálních aneuryzmat.

## Literatura

1. Brisman JL, Song JK, Newell DW. Cerebral aneurysms. *N Engl J Med*. 2006;355(9):928-939
2. Thompson BG, Brown RD, Jr., Amin-Hanjani S, et al. Guidelines for the Management of Patients With Unruptured Intracranial Aneurysms: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015;46(8):2368-2400
3. Gabriel RA, Kim H, Sidney S, et al. Ten-year detection rate of brain arteriovenous malformations in a large, multiethnic, defined population. *Stroke*. 2010;41(1):21-26
4. Calviere L, Viguier A, Da Silva NA, Jr., Cognard C, Larrue V. Unruptured intracranial aneurysm as a cause of cerebral ischemia. *Clin Neurol Neurosurg*. 2011;113(1):28-33
5. Rinkel GJ, Djibuti M, Algra A, van Gijn J. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke*. 1998;29(1):251-256
6. Connolly ES, Jr., Rabinstein AA, Carhuapoma JR, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2012;43(6):1711-1737
7. Springer MV, Schmidt JM, Wartenberg KE, Frontera JA, Badjatia N, Mayer SA. Predictors of global cognitive impairment 1 year after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2009;65(6):1043-1050; discussion 1050-1041
8. Caroff J, Mihalea C, Da Ros V, et al. A computational fluid dynamics (CFD) study of WEB-treated aneurysms: Can CFD predict WEB "compression" during follow-up? *J Neuroradiol*. 2017;44(4):262-268
9. Lasheras JC. The biomechanics of arterial aneurysms. *Annu Rev Fluid Mech*. 2007;39:293-319
10. Stehbens WE. Pathology and pathogenesis of intracranial berry aneurysms. *Neurol Res*. 1990;12(1):29-34
11. Finlay HM, Whittaker P, Canham PB. Collagen organization in the branching region of human brain arteries. *Stroke*. 1998;29(8):1595-1601
12. Crompton MR. Mechanism of growth and rupture in cerebral berry aneurysms. *Br Med J*. 1966;1(5496):1138-1142
13. Hejčl A, Radovnický T., Sameš M. Our experience with lateral supraorbital approach in surgery of intracranial aneurysms. *Cesk Slov Neurol N*. 2012;75/108(2):203-207
14. Kerezoudis P, McCutcheon BA, Murphy M, et al. Predictors of 30-day perioperative morbidity and mortality of unruptured intracranial aneurysm surgery. *Clin Neurol Neurosurg*. 2016;149:75-80
15. Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J, 3rd, et al. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet*. 2003;362(9378):103-110
16. Weir B, Disney L, Karrison T. Sizes of ruptured and unruptured aneurysms in relation to their sites and the ages of patients. *J Neurosurg*. 2002;96(1):64-70
17. Sonobe M, Yamazaki T, Yonekura M, Kikuchi H. Small unruptured intracranial aneurysm verification study: SUAVE study, Japan. *Stroke*. 2010;41(9):1969-1977
18. Investigators UJ, Morita A, Kirino T, et al. The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort. *N Engl J Med*. 2012;366(26):2474-2482
19. Korja M, Lehto H, Juvela S. Lifelong rupture risk of intracranial aneurysms depends on risk factors: a prospective Finnish cohort study. *Stroke*. 2014;45(7):1958-1963
20. Ishibashi T, Murayama Y, Urashima M, et al. Unruptured intracranial aneurysms: incidence of rupture and risk factors. *Stroke*. 2009;40(1):313-316
21. Greving JP, Wermer MJ, Brown RD, Jr., et al. Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies. *Lancet Neurol*. 2014;13(1):59-66

22. Etminan N, Brown RD, Jr., Beseoglu K, et al. The unruptured intracranial aneurysm treatment score: a multidisciplinary consensus. *Neurology*. 2015;85(10):881-889
23. Nader-Sepahi A, Casimiro M, Sen J, Kitchen ND. Is aspect ratio a reliable predictor of intracranial aneurysm rupture? *Neurosurgery*. 2004;54(6):1343-1347; discussion 1347-1348
24. Weir B, Amidei C, Kongable G, et al. The aspect ratio (dome/neck) of ruptured and unruptured aneurysms. *J Neurosurg*. 2003;99(3):447-451
25. Rahman M, Smietana J, Hauck E, et al. Size ratio correlates with intracranial aneurysm rupture status: a prospective study. *Stroke*. 2010;41(5):916-920
26. Li M, Jiang Z, Yu H, Hong T. Size ratio: a morphological factor predictive of the rupture of cerebral aneurysm? *Can J Neurol Sci*. 2013;40(3):366-371
27. Dhar S, Tremmel M, Mocco J, et al. Morphology parameters for intracranial aneurysm rupture risk assessment. *Neurosurgery*. 2008;63(2):185-196; discussion 196-187
28. Ravindra VM, de Havenon A, Gooldy TC, et al. Validation of the unruptured intracranial aneurysm treatment score: comparison with real-world cerebrovascular practice. *J Neurosurg*. 2018;129(1):100-106
29. Geers AJ, Larrabide I, Radaelli AG, et al. Patient-specific computational hemodynamics of intracranial aneurysms from 3D rotational angiography and CT angiography: an in vivo reproducibility study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011;32(3):581-586
30. Ren Y, Chen GZ, Liu Z, Cai Y, Lu GM, Li ZY. Reproducibility of image-based computational models of intracranial aneurysm: a comparison between 3D rotational angiography, CT angiography and MR angiography. *Biomed Eng Online*. 2016;15(1):50
31. Øyvind EMK-A. On the assumption of laminar flow in physiological flows: Cerebral aneurysms as an illustrative example, modeling the heart and the circulatory system. *Modeling the Heart and the Circulatory System*. 2015:177-195
32. Evju O, Pozo JM, Frangi AF, Mardal KA. Robustness of common hemodynamic indicators with respect to numerical resolution in 38 middle cerebral artery aneurysms. *PLoS One*. 2017;12(6):e0177566
33. Correia de Verdier M, Wikstrom J. Normal ranges and test-retest reproducibility of flow and velocity parameters in intracranial arteries measured with phase-contrast magnetic resonance imaging. *Neuroradiology*. 2016;58(5):521-531
34. Kaspera W, Majchrzak H, Kopera M, Ladzinski P. "True" aneurysm of the posterior communicating artery as a possible effect of collateral circulation in a patient with occlusion of the internal carotid artery. A case study and literature review. *Minim Invasive Neurosurg*. 2002;45(4):240-244
35. Kaspera W, Majchrzak H, Ladzinski P, Tomalski W. Color Doppler sonographic evaluation of collateral circulation in patients with cerebral aneurysms and the occlusion of the brachiocephalic vessels. *Neurosurgery*. 2005;57(6):1117-1126; discussion 1117-1126
36. Rutgers DR, Klijn CJ, Kappelle LJ, van Huffelen AC, van der Grond J. A longitudinal study of collateral flow patterns in the circle of Willis and the ophthalmic artery in patients with a symptomatic internal carotid artery occlusion. *Stroke*. 2000;31(8):1913-1920
37. Jeck DT, Leonard JR, Cross DT, 3rd, Moran CJ, Dacey RG, Jr., Derdeyn CP. Rapid enlargement of a posterior communicating artery aneurysm after Guglielmi detachable coil treatment of ipsilateral carotid artery aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002;23(9):1577-1579
38. Kaspera W, Majchrzak H, Ladzinski P, Tomalski W. [Cerebral aneurysms in patients with the occlusion of the brachiocephalic vessels]. *Neurol Neurochir Pol*. 2006;40(3):227-237
39. Sato K, Yamada M, Sagiuchi T, Shimizu S, Utsuki S, Fujii K. [Aplasia of the right internal carotid artery presenting with callosal hemorrhage: case report and review of the literature]. *No Shinkei Geka*. 2005;33(6):613-617
40. Sames M, Orlicky M, Vachata P, Hejcl A. P Com-P1 aneurysm formation in a patient with bilateral internal carotid occlusion. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2012;73(1):59-61
41. Lee JH, Oh CW, Lee SH, Han DH. Aplasia of the internal carotid artery. *Acta Neurochir (Wien)*. 2003;145(2):117-125; discussion 125

42. Celik O, Kivisaari R, Kokuzawa J, et al. True posterior communicating artery aneurysm associated with arteriovenous malformation: first report and literature review with special focus on flow alterations. *Cent Eur Neurosurg.* 2010;71(3):152-155
43. Timperman PE, Tomsick TA, Tew JM, Jr., van Loveren HR. Aneurysm formation after carotid occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1995;16(2):329-331
44. Zink WE, Komotar RJ, Meyers PM. Internal carotid aplasia/hypoplasia and intracranial saccular aneurysms: series of three new cases and systematic review of the literature. *J Neuroimaging.* 2007;17(2):141-147
45. Valen-Sendstad K, Piccinelli M, Steinman DA. High-resolution computational fluid dynamics detects flow instabilities in the carotid siphon: implications for aneurysm initiation and rupture? *J Biomech.* 2014;47(12):3210-3216
46. Geers AJ, Morales HG, Larrabide I, Butakoff C, Bijlenga P, Frangi AF. Wall shear stress at the initiation site of cerebral aneurysms. *Biomech Model Mechanobiol.* 2017;16(1):97-115
47. Chen H, Selimovic A, Thompson H, et al. Investigating the influence of haemodynamic stimuli on intracranial aneurysm inception. *Ann Biomed Eng.* 2013;41(7):1492-1504
48. Ford MD, Hoi Y, Piccinelli M, Antiga L, Steinman DA. An objective approach to digital removal of saccular aneurysms: technique and applications. *Br J Radiol.* 2009;82 Spec No 1:S55-61
49. Baek H, Jayaraman MV, Karniadakis GE. Wall shear stress and pressure distribution on aneurysms and infundibulae in the posterior communicating artery bifurcation. *Ann Biomed Eng.* 2009;37(12):2469-2487
50. Kulcsar Z, Ugron A, Marosfoi M, Berentei Z, Paal G, Szikora I. Hemodynamics of cerebral aneurysm initiation: the role of wall shear stress and spatial wall shear stress gradient. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011;32(3):587-594
51. Mantha A, Karmonik C, Benndorf G, Strother C, Metcalfe R. Hemodynamics in a cerebral artery before and after the formation of an aneurysm. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006;27(5):1113-1118
52. Doenitz C, Schebesch KM, Zoephel R, Brawanski A. A mechanism for the rapid development of intracranial aneurysms: a case study. *Neurosurgery.* 2010;67(5):1213-1221; discussion 1221
53. Murray CD. The Physiological Principle of Minimum Work: I. The Vascular System and the Cost of Blood Volume. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1926;12(3):207-214
54. Dolan JM, Kolega J, Meng H. High wall shear stress and spatial gradients in vascular pathology: a review. *Ann Biomed Eng.* 2013;41(7):1411-1427
55. Castro MA PC, Cebra JR. Computational analysis of anterior communicating artery aneurysm shear stress before and after aneurysm formation. 2011;
56. Meng H, Tutino VM, Xiang J, Siddiqui A. High WSS or low WSS? Complex interactions of hemodynamics with intracranial aneurysm initiation, growth, and rupture: toward a unifying hypothesis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014;35(7):1254-1262
57. Shahzad R, Younas F. Detection and characterization of intracranial aneurysms: magnetic resonance angiography versus digital subtraction angiography. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2011;21(6):325-329
58. Wrede KH, Dammann P, Monninghoff C, et al. Non-enhanced MR imaging of cerebral aneurysms: 7 Tesla versus 1.5 Tesla. *PLoS One.* 2014;9(1):e84562
59. Cirillo M, Scomazzoni F, Cirillo L, et al. Comparison of 3D TOF-MRA and 3D CE-MRA at 3T for imaging of intracranial aneurysms. *Eur J Radiol.* 2013;82(12):e853-859
60. Jagadeesan BD, Delgado Almandoz JE, Kadkhodayan Y, et al. Size and anatomic location of ruptured intracranial aneurysms in patients with single and multiple aneurysms: a retrospective study from a single center. *J Neurointerv Surg.* 2014;6(3):169-174
61. Kashiwazaki D, Kuroda S, Sapporo SAHSG. Size ratio can highly predict rupture risk in intracranial small (<5 mm) aneurysms. *Stroke.* 2013;44(8):2169-2173

62. Kakeda S, Korogi Y, Arimura H, et al. Diagnostic accuracy and reading time to detect intracranial aneurysms on MR angiography using a computer-aided diagnosis system. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;190(2):459-465
63. Hirai T, Korogi Y, Arimura H, et al. Intracranial aneurysms at MR angiography: effect of computer-aided diagnosis on radiologists' detection performance. *Radiology.* 2005;237(2):605-610
64. Chabi ML, Borget I, Ardiles R, et al. Evaluation of the accuracy of a computer-aided diagnosis (CAD) system in breast ultrasound according to the radiologist's experience. *Acad Radiol.* 2012;19(3):311-319
65. Sahiner B, Chan HP, Roubidoux MA, et al. Malignant and benign breast masses on 3D US volumetric images: effect of computer-aided diagnosis on radiologist accuracy. *Radiology.* 2007;242(3):716-724
66. Stepan-Buksakowska IL, Accurso JM, Diehn FE, et al. Computer-aided diagnosis improves detection of small intracranial aneurysms on MRA in a clinical setting. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014;35(10):1897-1902
67. Cebal JR, Mut F, Weir J, Putman CM. Association of hemodynamic characteristics and cerebral aneurysm rupture. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011;32(2):264-270
68. Tateshima S, Tanishita K, Omura H, Villablanca JP, Vinuela F. Intra-aneurysmal hemodynamics during the growth of an unruptured aneurysm: in vitro study using longitudinal CT angiogram database. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007;28(4):622-627
69. Sugiyama S, Meng H, Funamoto K, et al. Hemodynamic analysis of growing intracranial aneurysms arising from a posterior inferior cerebellar artery. *World Neurosurg.* 2012;78(5):462-468
70. Bousset L, Rayz V, McCulloch C, et al. Aneurysm growth occurs at region of low wall shear stress: patient-specific correlation of hemodynamics and growth in a longitudinal study. *Stroke.* 2008;39(11):2997-3002
71. Shojima M, Oshima M, Takagi K, et al. Role of the bloodstream impacting force and the local pressure elevation in the rupture of cerebral aneurysms. *Stroke.* 2005;36(9):1933-1938
72. Machi P, Ouared R, Brina O, et al. Hemodynamics of Focal Versus Global Growth of Small Cerebral Aneurysms. *Clin Neuroradiol.* 2017
73. Cebal JR, Castro MA, Burgess JE, Pergolizzi RS, Sheridan MJ, Putman CM. Characterization of cerebral aneurysms for assessing risk of rupture by using patient-specific computational hemodynamics models. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005;26(10):2550-2559
74. Zhang Y, Mu S, Chen J, et al. Hemodynamic analysis of intracranial aneurysms with daughter blebs. *Eur Neurol.* 2011;66(6):359-367
75. Wang SZ CJ, Ding GH, Lu G, Zhang XL Non-newtonian computational hemodynamics in two patient-specific cerebral aneurysms with daughter saccules. *J Hydrodyn* 2010;22:639-646
76. Shojima M, Oshima M, Takagi K, et al. Numerical simulation of the intra-aneurysmal flow dynamics. *Interv Neuroradiol.* 2006;12(Suppl 1):49-52
77. Shojima M, Oshima M, Takagi K, et al. Magnitude and role of wall shear stress on cerebral aneurysm: computational fluid dynamic study of 20 middle cerebral artery aneurysms. *Stroke.* 2004;35(11):2500-2505
78. Castro MA, Putman CM, Cebal JR. Computational fluid dynamics modeling of intracranial aneurysms: effects of parent artery segmentation on intra-aneurysmal hemodynamics. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006;27(8):1703-1709
79. Hassan T, Timofeev EV, Saito T, et al. A proposed parent vessel geometry-based categorization of saccular intracranial aneurysms: computational flow dynamics analysis of the risk factors for lesion rupture. *J Neurosurg.* 2005;103(4):662-680
80. Szikora I, Paal G, Ugron A, et al. Impact of aneurysmal geometry on intraaneurysmal flow: a computerized flow simulation study. *Neuroradiology.* 2008;50(5):411-421

81. Chien A, Castro MA, Tateshima S, Sayre J, Cebal J, Vinuela F. Quantitative hemodynamic analysis of brain aneurysms at different locations. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009;30(8):1507-1512
82. Bowker TJ, Watton PN, Summers PE, Byrne JV, Ventikos Y. Rest versus exercise hemodynamics for middle cerebral artery aneurysms: a computational study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010;31(2):317-323
83. Shojima M, Nemoto S, Morita A, Oshima M, Watanabe E, Saito N. Role of shear stress in the blister formation of cerebral aneurysms. *Neurosurgery.* 2010;67(5):1268-1274; discussion 1274-1265
84. Valen-Sendstad K, Mardal KA, Mortensen M, Reif BA, Langtangen HP. Direct numerical simulation of transitional flow in a patient-specific intracranial aneurysm. *J Biomech.* 2011;44(16):2826-2832
85. Goubergrits L, Schaller J, Kertzscher U, et al. Statistical wall shear stress maps of ruptured and unruptured middle cerebral artery aneurysms. *J R Soc Interface.* 2012;9(69):677-688
86. Omodaka S, Inoue T, Funamoto K, et al. Influence of surface model extraction parameter on computational fluid dynamics modeling of cerebral aneurysms. *J Biomech.* 2012;45(14):2355-2361
87. Takao H, Murayama Y, Otsuka S, et al. Hemodynamic differences between unruptured and ruptured intracranial aneurysms during observation. *Stroke.* 2012;43(5):1436-1439
88. Kadasi LM, Dent WC, Malek AM. Colocalization of thin-walled dome regions with low hemodynamic wall shear stress in unruptured cerebral aneurysms. *J Neurosurg.* 2013;119(1):172-179
89. Miura Y, Ishida F, Umeda Y, et al. Low wall shear stress is independently associated with the rupture status of middle cerebral artery aneurysms. *Stroke.* 2013;44(2):519-521
90. Sugiyama S, Niizuma K, Nakayama T, et al. Relative residence time prolongation in intracranial aneurysms: a possible association with atherosclerosis. *Neurosurgery.* 2013;73(5):767-776
91. Valen-Sendstad K, Mardal KA, Steinman DA. High-resolution CFD detects high-frequency velocity fluctuations in bifurcation, but not sidewall, aneurysms. *J Biomech.* 2013;46(2):402-407
92. Li ML WY, Liou TM, Lin CA. The hemodynamics in intracranial aneurysm ruptured region with active contrast leakage during computed tomography angiography. *Comput Mech.* 2014;54:987-997
93. Fukazawa K, Ishida F, Umeda Y, et al. Using computational fluid dynamics analysis to characterize local hemodynamic features of middle cerebral artery aneurysm rupture points. *World Neurosurg.* 2015;83(1):80-86
94. Jing L, Fan J, Wang Y, et al. Morphologic and Hemodynamic Analysis in the Patients with Multiple Intracranial Aneurysms: Ruptured versus Unruptured. *PLoS One.* 2015;10(7):e0132494
95. Lu G, Huang L, Zhang XL, et al. Influence of hemodynamic factors on rupture of intracranial aneurysms: patient-specific 3D mirror aneurysms model computational fluid dynamics simulation. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011;32(7):1255-1261
96. Xiang J, Natarajan SK, Tremmel M, et al. Hemodynamic-morphologic discriminants for intracranial aneurysm rupture. *Stroke.* 2011;42(1):144-152
97. Zhou G, Zhu Y, Yin Y, Su M, Li M. Association of wall shear stress with intracranial aneurysm rupture: systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2017;7(1):5331
98. Cebal JR, Mut F, Weir J, Putman C. Quantitative characterization of the hemodynamic environment in ruptured and unruptured brain aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011;32(1):145-151
99. Lauric A, Hippelheuser J, Cohen AD, Kadasi LM, Malek AM. Wall shear stress association with rupture status in volume matched sidewall aneurysms. *J Neurointerv Surg.* 2014;6(6):466-473



100. Detmer FJ, Chung BJ, Mut F, et al. Development of a statistical model for discrimination of rupture status in posterior communicating artery aneurysms. *Acta Neurochir (Wien)*. 2018
101. Schneiders JJ, Marquering HA, van den Berg R, et al. Rupture-associated changes of cerebral aneurysm geometry: high-resolution 3D imaging before and after rupture. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014;35(7):1358-1362
102. Hodis S, Uthamaraj S, Lanzino G, Kallmes DF, Dragomir-Daescu D. Computational fluid dynamics simulation of an anterior communicating artery ruptured during angiography. *BMJ Case Rep*. 2013;2013
103. Kono K, Fujimoto T, Shintani A, Terada T. Hemodynamic characteristics at the rupture site of cerebral aneurysms: a case study. *Neurosurgery*. 2012;71(6):E1202-1208; discussion 1209
104. Zhang Y, Jing L, Zhang Y, Liu J, Yang X. Low wall shear stress is associated with the rupture of intracranial aneurysm with known rupture point: case report and literature review. *BMC Neurol*. 2016;16(1):231
105. Omodaka S, Sugiyama S, Inoue T, et al. Local hemodynamics at the rupture point of cerebral aneurysms determined by computational fluid dynamics analysis. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34(2):121-129
106. Hejcl A, Svihlova H, Sejkorova A, et al. Computational Fluid Dynamics of a Fatal Ruptured Anterior Communicating Artery Aneurysm. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2017;78(6):610-616
107. Kono K, Tomura N, Yoshimura R, Terada T. Changes in wall shear stress magnitude after aneurysm rupture. *Acta Neurochir (Wien)*. 2013;155(8):1559-1563
108. Cebal JR, Hendrickson S, Putman CM. Hemodynamics in a lethal basilar artery aneurysm just before its rupture. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30(1):95-98
109. van Ooij P, Guedon A, Poelma C, et al. Complex flow patterns in a real-size intracranial aneurysm phantom: phase contrast MRI compared with particle image velocimetry and computational fluid dynamics. *NMR Biomed*. 2012;25(1):14-26
110. Jou LD, Quick CM, Young WL, et al. Computational approach to quantifying hemodynamic forces in giant cerebral aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003;24(9):1804-1810
111. Zhang Y, Yang X, Wang Y, et al. Influence of morphology and hemodynamic factors on rupture of multiple intracranial aneurysms: matched-pairs of ruptured-unruptured aneurysms located unilaterally on the anterior circulation. *BMC Neurol*. 2014;14:253
112. Xiang J, Siddiqui AH, Meng H. The effect of inlet waveforms on computational hemodynamics of patient-specific intracranial aneurysms. *J Biomech*. 2014;47(16):3882-3890
113. Cebal JR, Castro MA, Appanaboyina S, Putman CM, Millan D, Frangi AF. Efficient pipeline for image-based patient-specific analysis of cerebral aneurysm hemodynamics: technique and sensitivity. *IEEE Trans Med Imaging*. 2005;24(4):457-467
114. Hua Y, Oh JH, Kim YB. Influence of Parent Artery Segmentation and Boundary Conditions on Hemodynamic Characteristics of Intracranial Aneurysms. *Yonsei Med J*. 2015;56(5):1328-1337
115. Amaya R, Cancel LM, Tarbell JM. Interaction between the Stress Phase Angle (SPA) and the Oscillatory Shear Index (OSI) Affects Endothelial Cell Gene Expression. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166569
116. Chung BJ, Doddasomayajula R, Mut F, et al. Angioarchitectures and Hemodynamic Characteristics of Posterior Communicating Artery Aneurysms and Their Association with Rupture Status. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017
117. Kassell NF, Torner JC. Aneurysmal rebleeding: a preliminary report from the Cooperative Aneurysm Study. *Neurosurgery*. 1983;13(5):479-481
118. Naidech AM, Janjua N, Kreiter KT, et al. Predictors and impact of aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage. *Arch Neurol*. 2005;62(3):410-416
119. Nagahata S, Nagahata M, Obara M, et al. Wall Enhancement of the Intracranial Aneurysms Revealed by Magnetic Resonance Vessel Wall Imaging Using Three-Dimensional Turbo Spin-

- Echo Sequence with Motion-Sensitized Driven-Equilibrium: A Sign of Ruptured Aneurysm? Clin Neuroradiol. 2016;26(3):277-283
120. Edjlali M, Gentric JC, Regent-Rodriguez C, et al. Does aneurysmal wall enhancement on vessel wall MRI help to distinguish stable from unstable intracranial aneurysms? Stroke. 2014;45(12):3704-3706
  121. Wang X, Zhu C, Leng Y, Degnan AJ, Lu J. Intracranial Aneurysm Wall Enhancement Associated with Aneurysm Rupture: A Systematic Review and Meta-analysis. Acad Radiol. 2018
  122. Nixon AM, Gunel M, Sumpio BE. The critical role of hemodynamics in the development of cerebral vascular disease. J Neurosurg. 2010;112(6):1240-1253
  123. Frosen J, Tulamo R, Paetau A, et al. Saccular intracranial aneurysm: pathology and mechanisms. Acta Neuropathol. 2012;123(6):773-786
  124. Rossitti S, Lofgren J. Optimality principles and flow orderliness at the branching points of cerebral arteries. Stroke. 1993;24(7):1029-1032
  125. Orlicky M, Sames M, Hejcl A, Vachata P. Carotid-ophthalmic aneurysms-Our results and treatment strategy. Br J Neurosurg. 2015;29(2):237-242
  126. Molyneux A, Kerr R, Stratton I, et al. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. Lancet. 2002;360(9342):1267-1274
  127. Øyvind EK-A, M. On the assumption of laminar flow in physiological flows: Cerebral aneurysms as an illustrative example, modeling the heart and the circulatory system. *Modeling the Heart and the Circulatory System* 2015:177-195
  128. Meng H, Metaxa E, Gao L, et al. Progressive aneurysm development following hemodynamic insult. J Neurosurg. 2011;114(4):1095-1103
  129. Cebra JR, Sheridan M, Putman CM. Hemodynamics and bleb formation in intracranial aneurysms. AJNR Am J Neuroradiol. 2010;31(2):304-310
  130. Russell JH, Kelson N, Barry M, Pearcy M, Fletcher DF, Winter CD. Computational fluid dynamic analysis of intracranial aneurysmal bleb formation. Neurosurgery. 2013;73(6):1061-1068; discussion 1068-1069
  131. Cebra J, Ollikainen E, Chung BJ, et al. Flow Conditions in the Intracranial Aneurysm Lumen Are Associated with Inflammation and Degenerative Changes of the Aneurysm Wall. AJNR Am J Neuroradiol. 2017;38(1):119-126
  132. Penn DL, Komotar RJ, Sander Connolly E. Hemodynamic mechanisms underlying cerebral aneurysm pathogenesis. J Clin Neurosci. 2011;18(11):1435-1438
  133. Jou LD, Lee DH, Morsi H, Mawad ME. Wall shear stress on ruptured and unruptured intracranial aneurysms at the internal carotid artery. AJNR Am J Neuroradiol. 2008;29(9):1761-1767
  134. Frosen J, Piippo A, Paetau A, et al. Remodeling of saccular cerebral artery aneurysm wall is associated with rupture: histological analysis of 24 unruptured and 42 ruptured cases. Stroke. 2004;35(10):2287-2293
  135. Sejkorova A, Dennis KD, Svihlova H, et al. Hemodynamic changes in a middle cerebral artery aneurysm at follow-up times before and after its rupture: a case report and a review of the literature. Neurosurg Rev. 2017;40(2):329-338
  136. Janiga G, Berg P, Sugiyama S, Kono K, Steinman DA. The Computational Fluid Dynamics Rupture Challenge 2013-Phase I: prediction of rupture status in intracranial aneurysms. AJNR Am J Neuroradiol. 2015;36(3):530-536
  137. Berg P, Roloff C, Beuing O, et al. The Computational Fluid Dynamics Rupture Challenge 2013--Phase II: Variability of Hemodynamic Simulations in Two Intracranial Aneurysms. J Biomech Eng. 2015;137(12):121008
  138. Berg P, Voss S, Saalfeld S, et al. Multiple Aneurysms AnaTomy CHallenge 2018 (MATCH): Phase I: Segmentation. Cardiovasc Eng Technol. 2018
  139. Sugiyama S, Niizuma K, Sato K, et al. Blood Flow Into Basilar Tip Aneurysms: A Predictor for Recanalization After Coil Embolization. Stroke. 2016;47(10):2541-2547

## Publikace

### 10.1. Publikace tvořící podklad habilitační práce (přiloženy *in extenso*)

1. Sameš M, Orlický M, Vachata P, Hejčl A. P Com – P1 Aneurysm Formation in Patient with Bilateral Internal Carotid Occlusion. J Neurol Surg Part A 2012; 73: 59-61 (IF 2017 0,947)
2. Štěpán-Buksakowska I, Accurso JM, Diehn F, Huston J, Kaufmann TJ, Luetmer PJ, Wood CP, Yang X, Blezek DJ, Carter R, Hagen C, Hořínek D, Hejčl A, Roček M, Erickson BJ. Computer-Aided Diagnosis Improves Detection of Intracranial Aneurysms in a Clinical Setting. Am J Neuroradiol. 2014;35(10):1897-902. (IF 2017 3,653).
3. Hejčl A, Švihlová H, Radovnický T, Sejkorová A, Adámek D, Hron J, Dragomir-Daescu D, Málek J, Sameš M. Computational fluid dynamics of a fatal ruptured anterior communicating artery aneurysm – a case report. J Neurol Surg Part A. 2017 Nov;78(6):610-616. (IF 2017 0,947).
4. Sejkorová A, Dennis KD, Švihlová H, Petr O, Lanzino G, Hejčl A, Dragomir-Daescu D. Hemodynamic changes in a middle cerebral artery aneurysm at follow-up times before and after its rupture: a case report and a review of the literature. Neurosurg Rev. 2017 Apr;40(2):329-338. (IF 2017 2,255).
5. Nordahl ER, Uthamar S, Dennis K, Sejkorová A, Hejčl A, Hron J, Švihlová H, Lanzino G, Kallmes D, Suzen YB, Dragomir-Daescu D. Morphological and hemodynamic changes during cerebral aneurysm growth. Am J Neuroradiol, v recenzním řízení. (IF 2017 3,653)
6. Hejčl A, Stratilová M, Švihlová H, Hron J, Radovnický T, Sejkorová A, Štekláčová A, Bradáč O, Beneš V, Sameš M, Dragomir-Daescu D. Matematické modelování hemodynamiky mozkových aneurysmat a možný přínos v klinické praxi z pohledu neurochirurga. Cesk Slov Neuro N. 2018; 81/ 114(5): 1– 7. (IF 2017 0,508)
7. Hejčl A, Švihlová H, Poláková N, Radovnický T, Hron J, Nováková M, Málek J, Sameš M. Differences in computational fluid dynamics in unruptured brain aneurysms based on segmentation using CT and

MR angiography. 15th European Congress of Neurosurgery. Medimond International Proceedings. Bologna 2015.pp. 275-281.

8. Švihlová H, Hejčl A., Hodis S, Radovnický T, Sejkorová A, Sameš M, Dragomir-Daescu D, Hron J. Wall shear stress is significantly different for big and small MCA aneurysms. J Neuroint Surg, v recenzním řízení. (IF 2017 3,524)

## 10.2. Další podpůrné publikace autora v širší souvislosti s tématem habilitační práce:

1. Sameš M, Provazníková E, Cihlář F, Bejšovec D, Bartoš R, Hejčl A, Humhej I, Vachata P. Peroperační monitoring aktivovaného koagulačního času při karotické endarterektomii. *Cesk Slov Neurol N* 2011; 74/107(3): 325-329. (IF 2017 0,508).
2. Orlický M, Sameš M, Hejčl A, Vachata P. Carotid-ophthalmic aneurysms — Our results and treatment strategy. *Br J Neurosurg* 2015;29(2):237-42. (IF 2017 1,238).
3. Sejkorová A, Cihlář F, Hejčl A, Lodin J, Vachata P, Sameš M. Microsurgery and endovascular treatment of posterior inferior cerebellar artery aneurysms. *Neurosurg Rev* 2016 Jan;39(1):159-68. (IF 2017 2,255).
3. Hejčl A, Cihlář F, Smolka V, Vachata P, Bartoš R, Procházka J, Cihlář J, Sameš M. Chemical angioplasty with spasmolytics for vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*. 2017 Apr;159(4):713-720 (IF 2017 1,929).
4. Hejčl A, Vondráková K, Kelbich P, Sameš M, Tsenov G, Kačer P. Model cerebrálních vazospasmů a metabolomické mapování. *Chem Listy* 2017; 111: 56-61. (IF 2017 0.26).
5. Sejkorová A, Petr O, Mulino M, Cihlář J, Hejčl A, Thomé C, Sameš M, Lanzino G. Management of posterior inferior cerebellar artery aneurysms: What factors play the most important role in outcome? *Acta Neurochir (Wien)*. 2017 Mar;159(3):549-558. (IF 2017 1,929).
6. Orlický M, Hrbáč T, Sameš M, Vachata P, Hejčl A, Otáhal D, Havelka J, Netuka D, Herzig R, Langová K, Školoudík D. Anesthesia type determines risk of cerebral infarction after carotid endarterectomy: a randomized trial. *J Vasc Surg*. (IF 2017 3,294).
7. Cihlář F, Pavlov V, Sameš M, Derner M, Hejčl A, Bartoš R: MDCTA a MRA v diagnostice zdroje subarachnoidálního krvácení. *Česká radiologie*. 2006; 60: 149-156.

8. Hejčl A, Radovnický T, Sameš M. Naše zkušenosti s laterálním supraorbitálním přístupem při operacích mozkových aneuryzmat. *Cesk Slov Neurol N* 2012; 75/108(2): 203-207. (IF 2017 0,508).