

Aus der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie,
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. med. Wolfgang Reith

Die Erprobung eines neuentwickelten Flow Diverters
zur Behandlung von intrakraniellen Aneurysmen im
Kaninchenmodell

*Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät*

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2014

vorgelegt von Andreas Simgen

geboren am 25.04.1984

in Kaiserslautern

**In Liebe und von ganzem Herzen widme ich diese Arbeit meiner
verstorbenen Mutter Heide und meinem Vater Egon.**

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
Abstrakt	5
Abstract.....	7
1. Zusammenfassung.....	9
1.1. Deutsch	9
1.2. Englisch.....	13
2. Einleitung.....	16
2.1. Intrakranielle Aneurysmen.....	16
2.1.1. Epidemiologie.....	16
2.1.2. Ätiologie und Pathogenese	17
2.1.2.1. Strukturelle Faktoren.....	17
2.1.2.2. Hämodynamische Faktoren.....	18
2.1.2.3. Prädisponierende Faktoren	19
2.1.2.3.1. Erworbene Faktoren.....	19
2.1.2.3.2. Genetische Faktoren	20
2.1.3. Lokalisation	21
2.1.4. Erscheinungsformen	22
2.1.4.1. Sakkuläre Aneurysmen.....	22
2.1.4.2. Fusiforme Aneurysmen	23
2.1.4.3. Intrakranielle Dissektionsaneurysmen	23
2.1.4.4. Infektassoziierte intrakranielle Aneurysmen.....	24
2.1.4.5. Traumatische intrakranielle Aneurysmen	25
2.1.4.6. Paralytische Aneurysmen	25
2.1.4.7. Neoplastische Aneurysmen	26
2.2. Krankheitsbild der Subarachnoidalblutung (SAB).....	26
2.2.1. Definition.....	26
2.2.2. Epidemiologie.....	26
2.2.3. Pathophysiologie	27
2.2.4. Klinik und Prognose der Subarachnoidalblutung.....	27
2.2.5. Komplikationen	28
2.2.6. Diagnostik einer SAB.....	30
2.3. Bildgebung von intrakraniellen Aneurysmen	32

2.3.1.	Digitale Subtraktionsangiographie (DSA).....	32
2.3.2.	MR-Angiographie (MRA).....	33
2.3.3.	CT-Angiographie (CTA).....	34
2.4.	Therapie von intrakraniellen Aneurysmen	35
2.4.1.	Endovaskuläre und chirurgische Aneurysmathherapie im Vergleich	35
2.4.2.	Chirurgische Aneurysmathherapie	37
2.4.3.	Endovaskuläre Aneurysmathherapie	37
2.4.3.1.	Historie	37
2.4.3.2.	Platinspiralen (Coils).....	38
2.4.3.3.	Remodelling-Technik.....	40
2.4.3.4.	Flüssige Embolisation mit Onyx.....	40
2.4.3.5.	Stents zur Therapie von intrakraniellen Aneurysmen.....	41
2.4.3.5.1.	Stentassistiertes Coiling.....	42
2.4.3.5.2.	Flow Diverter.....	43
2.5.	Fragestellung und Zielsetzung	49
3.	Material und Methode.....	51
3.1.	Tiermodell.....	51
3.2.	Anästhesie	51
3.3.	Aneurysmainduktion	52
3.4.	Endovaskuläre Materialien.....	55
3.4.1.	Design des Flow Diverters	55
3.4.2.	Implantation des Flow Diverters	55
3.5.	Endovaskuläre Intervention	57
3.6.	Antikoagulation.....	60
3.7.	Einteilung der Gruppen	60
3.7.1.	Kontrollgruppe.....	60
3.7.2.	Gruppe 1 (3 Monate)	60
3.7.3.	Gruppe 2 (6 Monate)	61
3.8.	Kontrollangiographie	61
3.9.	Abschlussangiographie	62
3.10.	Euthanasie der Tiere.....	63
3.11.	Histologische Aufarbeitung.....	64
3.12.	Statistische Analyse.....	64

4. Ergebnisse	65
4.1. Aneurysmagröße	65
4.1.1. Größenverteilung in der Kurzzeitgruppe (3 Monate)	65
4.1.2. Größenverteilung in der Langzeitgruppe (6 Monate).....	66
4.2. Angiographische Okklusionsrate der Aneurysmen	67
4.2.1. Klassifikation der Okklusionsrate	67
4.2.2. Okklusionsrate der Aneurysmen in der Kurzzeitgruppe	68
4.2.3. Okklusionsrate der Aneurysmen in der Langzeitgruppe	69
4.2.4. Übersicht der Okklusionsraten	70
4.3. Positionierbarkeit, Sichtbarkeit und Flexibilität	71
4.4. Offenheitsrate der Devices	73
4.5. Offenheitsrate von überstenteten Gefäßabgängen	75
4.6. Histologische Ergebnisse	75
4.6.1. Aneurysmaokklusion der Kurzzeitgruppe	75
4.6.2. Aneurysmaokklusion der Langzeitgruppe.....	77
4.6.3. Ausbildung einer Neointima.....	77
4.6.4. Deviceverschlüsse und das Auftreten von ossären Metaplasien	80
5. Diskussion	81
6. Literaturverzeichnis	90
7. Danksagung	98
8. Publikationen	99
9. Lebenslauf	100

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
ACC	Arteria carotis communis
ACI	Arteria carotis interna
ACM	Arteria cerebri media
ADPKD	Autosomal dominant polycystic kidney disease
BRAT	Barrow ruptured aneurysm trail
CT	Computertomographie
CTA	CT-Angiographie
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
FD	Flow Diverter
FLAIR	Fast Fluid Attenuated Inversion Recovery
FRED	Flow Redirection Endoluminal Device
GDC	Guglielmi-Detachable-Coils
HE	Hämatoxylin-Eosin
ISAT	International subarachnoid aneurysm trail
ISUIA	International study of unruptured intracranial aneurysms
MRT	Magnetresonanztomographie
MRA	MR-Angiographie
PBS	Phosphate-Buffered-Saline
PED	Pipeline Embolization Device
PITA	Pipeline for the intracranial treatment of aneurysms
PTA	Perkutane transluminale Angioplastie
PUF's	Pipeline Embolization Device for uncoilable and failed aneurysms
SAB	Subarachnoidalblutung
SFD	SILK Flow Diverter
TOF	Time-of-flight
U	Unit

Die Erprobung eines neuentwickelten Flow Diverters zur Behandlung von intrakraniellen Aneurysmen im Kaninchenmodell

Abstrakt

Fragestellung

Wir berichten über die angiographischen und histologischen Okklusionsraten von Elastase-induzierten Aneurysmen 3 und 6 Monate nach Behandlung mit einem Flow Diverter-Prototyp. Ebenfalls beurteilt werden die Navigier-, Positionier- und Sichtbarkeit sowie das Auftreten von Komplikationen unter anderem mittels Mikro-CT. Zusätzlich gehen wir auf die Offenheitsrate von übersteneteten Gefäßabgängen, die Ausbildung einer Neointima und daraus resultierende Gefäßstenose ein.

Methoden

Insgesamt wurden 18 Aneurysmen induziert und mit einem geflochtenen „closed-loop designed“ FD bestehend aus Nitinol, behandelt. Zusätzliche Devices wurden an Gefäßabgängen der Aorta abdominalis implantiert. Angiographische Kontrollaufnahmen wurden unmittelbar nach Implantation sowie nach 1 (n=18), 3 (n=9) und 6 (n=9) Monaten durchgeführt. Die angiographische Okklusionsrate der Aneurysmen wurde mithilfe einer 5-Punkte-Skala evaluiert. Die Tiere erhielten eine doppelte Antikoagulation während des gesamten Beobachtungszeitraums. Nach Explantation wurden einige Devices vor der histologischen Aufbereitung zusätzlich in unserem Mikro-CT untersucht.

Ergebnisse

Alle Devices konnten ohne größere Komplikationen navigiert und abgesetzt werden. Eine Neupositionierung durch Zurückziehen des Devices in den Mikrokatheter war zu jeder Zeit während des Absetzmanövers, nach einer fast vollständigen Entfaltung möglich. Distale und proximale Röntgenmarker sorgten für eine gute Sichtbarkeit. Insgesamt wurden folgende Okklusionsraten der 18 Aneurysmen beobachtet: Grad 0 in 2 (11%), Grad I in 1 (6%), Grad II in 1 (6%), Grad III in 9 (50%), and Grad IV in 5 (28%). Somit konnte eine fast vollständige und vollständige Aneurysmaokklusion von 78% unter einer doppelten Thrombozytenaggregationshemmung erreicht werden. Die beobachtete Aneurysmaokklusionsrate nach 6 Monaten war signifikant höher ($P = 0,025$) als nach 3 Monaten. Die limitierte Flexibilität des Devices führte in 2 Fällen zu einer unvollständigen

Überdeckung des Aneurysmahalses und führte dadurch zu einem Ausbleiben der Aneurysmaokklusion (Grad 0). Distale Deviceverschlüsse wurden in 3 Tieren beobachtet. Die ausgeprägte Verjüngung der A. subclavia in ihrem Verlauf führte in diesen Fällen zu einer extremen Überdimensionierung der Devices und somit zu einer unvollständigen Entfaltung der distalen Stentöffnung. Die Verschlüsse konnten mittels Mikro-CT bestätigt werden. Überstentete Gefäßabgänge zeigten sich während des gesamten Beobachtungszeitraumes durchgängig. Die beobachtete neointimale Dicke und die lokale Gefäßstenose erwiesen sich als moderat.

Schlussfolgerung

Mit dem getesteten FD-Prototyp konnte eine fast vollständige und vollständige Aneurysmaokklusion in 78% erreicht werden. Alle überstenteten Gefäßabgänge zeigten sich durchgängig. Der evaluierte FD-Prototyp zeigte ein gutes Potenzial, nach entsprechender Überarbeitung des Designs bezüglich der limitierten Flexibilität, eine erfolgreiche Behandlung von intrakraniellen Aneurysmen zu ermöglichen.

Evaluation of a newly designed flow diverter for the treatment of intracranial aneurysms in an elastase-induced aneurysm model, in New Zealand white rabbits.

Abstract

Introduction

In this study we analyzed angiographic and histologic aneurysm occlusion of a newly designed flow-diverting device. Visibility, flexibility and its navigation and the occurrence of complications were evaluated including micro-CT imaging. We also reported about the patency of side branches covered by the device, growth of a neointimal layer and vessel stenosis of the stented artery segment.

Methods

Aneurysms were induced in 18 New Zealand white rabbits and treated with a braided, closed-loop-designed device of nitinol. Additional devices were implanted in the abdominal aorta to cover the origin of branch arteries. Angiographic follow-ups were performed immediately after placement of the device, after 1 (n=18), 3 (n=9) and 6 months (n=9). The status of aneurysm occlusion (using a five-point scale) and the patency of branch arteries were assessed. Double antiplatelet therapy was given throughout the entire period of observation. Before histological processing some devices underwent micro-CT imaging.

Results

All devices were navigated and deployed without major complications. Repositioning was possible any time during the process of delivery by retracting the device back into the microcatheter after near complete expansion. Distal and proximal radiopaque markers provided excellent visibility. Aneurysm occlusion rates were noted as grade 0 in 2 (11%), grade I in 1 (6%), grade II in 1 (6%), grade III in 9 (50%), and grade IV in 5 (28%) of 18 aneurysms respectively, indicating a complete or near-complete occlusion of 78% under double antiplatelet therapy. Aneurysm occlusion was significantly higher at 6 months follow-up ($P = 0,025$). Limited device flexibility led to incomplete aneurysm neck coverage and grade 0 occlusion rates in two cases. Distal device occlusions were found in three cases, most likely due to an extremely undersized vessel diameter in the subclavian artery leading to an incomplete expansion of the devices. Device occlusions were confirmed with micro-CT

imaging. No case of branch artery occlusion was seen. Intimal proliferation and vessel stenosis were moderate.

Conclusion

The tested flow diverter achieved near-complete and complete aneurysm occlusion of elastase-induced aneurysms in 78%, while preserving branch arteries. The evaluated FD-Prototype has potential to be used in the treatment of intracranial aneurysms after revision of the gathered information concerning a limited flexibility.

1. Zusammenfassung

1.1. Deutsch

Die Subarachnoidalblutung ist ein schwerwiegendes Krankheitsbild, sie selbst und die mit ihr einhergehenden Komplikationen besitzen eine hohe Morbidität und Mortalität. Am häufigsten betroffen sind Personen im mittleren Lebensalter. Hauptsächlich verursacht wird sie durch die Ruptur eines intrakraniellen Aneurysmas. Wegen des oftmals schwerwiegenden Verlaufes einer Subarachnoidalblutung besteht die Indikation sowohl ein rupturiertes als auch ein unrupturiertes Aneurysma zu versorgen. Durch großzügige Indikationsstellung zur Anwendung von kranialen bildgebenden Verfahren und den Fortschritt der Technik werden intrakranielle Aneurysmen heutzutage mit zunehmender Häufigkeit diagnostiziert. Früher war die Therapie intrakranieller Aneurysmen der Neurochirurgie vorbehalten. Größere Studien wie die ISAT- (International subarachnoid aneurysm trail), ISUIA- (International study of unruptured intracranial aneurysms) und die BRAT-Studie (Barrow ruptured aneurysm trail) bestätigten die Effektivität und Effizienz der endovaskulären Therapie und rückten diese zunehmend in den Vordergrund. Heutzutage stellen die minimal invasiven endovaskulären Behandlungsmöglichkeiten einen festen Bestandteil der Versorgung von intrakraniellen Aneurysmen dar. Um das Spektrum der endovaskulären Therapieoptionen so zu erweitern, dass auch komplizierte Aneurysmen wie z.B. breitbasige, fusiforme Aneurysmen aber auch Blister-, Dissektions- und Giantaneurysmen behandelt werden können, sind Weiterentwicklungen der endovaskulären Materialien notwendig. Neben etablierten Methoden zur Behandlung solcher Aneurysmen durch die Einbringung von unterschiedlichen Platinspiralen, dem sogenannten Coiling, haben verschiedene Stent-Systeme zunehmend Anwendung in der Behandlung intrakranieller Aneurysmen gefunden. Das Prinzip der Flussumleitung durch Stents mit einem engen Maschensystem, sogenannten Flow Divertern stellt eines der jüngsten Konzepte der interventionellen Neuroradiologie dar. Durch eine Rekonstruktion der ursprünglichen Gefäßwand leiten sie den Blutstrom vom Aneurysma weg und führen durch die Veränderung der intraaneurysmalen Flussverhältnisse und die Ausbildung eines Thrombus zur Okklusion des Aneurysmas. Trotz sicherer und effektiver Ergebnisse bezüglich der Okklusionsrate von intrakraniellen Aneurysmen bleibt der Einsatz dieser relativ jungen Devices durch das Fehlen von Langzeitergebnissen und das Auftreten verschiedener Komplikationen limitiert. Ziel dieser Studie war es nun, einen neuentwickelten Flow Diverter-Prototyp (Admedes Schuessler GmbH, Pforzheim, Deutschland) tierexperimentell zu erproben. Hierzu verwendeten wir ein etabliertes Tiermodell, indem

durch Applikation von Schweine-Elastase in die rechte Arteria carotis communis ein Aneurysma induziert wird. In dieser Arbeit beurteilen wir die angiographische und histologische Verschlussrate von behandelten Aneurysmen nach 3 und nach 6 Monaten. Zusätzlich beurteilten wir die Offenheitsrate von überstenteten Gefäßabgängen sowie die Ausbildung einer Neointima entlang des Devices und die daraus resultierende lokale Gefäßstenose. Hierfür wurden in 18 „New Zealand white rabbits“ jeweils ein Aneurysma am Abgang der rechten Arteria carotis communis aus dem Truncus brachiocephalicus induziert. Dafür wurde die Arteria carotis communis unter sterilen Bedingungen chirurgisch exponiert und retrograd angeschleust. Mit Hilfe eines 3F-Fogarty-Ballonkatheters, welcher in den Truncus brachiocephalicus eingebracht und inflatiert wurde, konnte das Gefäß abgedichtet werden. Die über einen eingebrachten Mikrokatheter applizierte Elastase (100 U) konnte dadurch 20 Minuten im Gefäß verweilen und auf die Gefäßwand einwirken. Im Anschluss wurden sämtliche Kathetermaterialien entfernt, die Arteria carotis communis legiert und die Wunde vernäht. Nach 4 Wochen wurden die induzierten Aneurysmen durch die Implantation eines Devices über dem Aneurysmahals behandelt. Dies erfolgte nach chirurgischer Exposition der rechten Arteria femoralis und nach Einbringung eines Mikrokatheters über eine retrograd eingeführte 3F-Schleuse. Zur Beurteilung der Offenheitsrate von überstenteten Gefäßabgängen wurden zusätzliche Devices in der Aorta abdominalis implantiert. Die operativen sowie die interventionellen Eingriffe wurden von allen Tieren komplikationslos toleriert. Insgesamt implantierten wir 37 Devices in 18 Kaninchen. Die Tiere erhielten eine doppelte antikoagulative Therapie bestehend aus Aspirin (10 mg/kg) und Clopidogrel (10 mg/kg) mit dem täglich verabreichten Trinkwasser, beginnend 3 Tage vor der Intervention bis zur Präparatentnahme. Nach einem Monat führten wir eine venöse Kontrollangiographie in Narkose über die linke Ohrvene der Tiere durch. Abschließend wurde die Kurzzeitgruppe nach 3 Monaten und die Langzeitgruppe nach 6 Monaten angiographisch kontrolliert. Dafür wurde die linke Arteria carotis communis chirurgisch exponiert und retrograd angeschleust. Im Anschluss wurden die Tiere eingeschläfert und alle implantierten Devices explantiert. Einige Präparate wurden vor der histologischen Aufbereitung zusätzlich in unserem Mikro-CT (SkyScan 1172, Belgien) zwecks einer besseren Beurteilbarkeit untersucht.

Die Größe und Morphologie der induzierten Aneurysmen war vergleichbar mit beim Menschen intrakraniell vorzufindenden Aneurysmen. In allen Tieren konnten die Devices ohne größere Komplikationen in der Arteria subclavia und der Aorta abdominalis platziert werden. Im Vergleich zu den ersten zugelassenen Flow Divertern (PED = Pipeline Embolization Device ; SFD = SILK Flow Diverter) besteht der in unserer Arbeit getestete

Flow Diverter lediglich aus Nitinol, besitzt ein neuentwickeltes „closed-loop design“ sowie eine unterschiedliche Drahtstärke und eine höhere Porosität. Durch die distalen und proximalen Röntgenmarker erwies der Stent eine gute Sichtbarkeit während der Platzierung und in den Kontrollangiographien. Das Maschensystem selbst war nach Implantation nicht sichtbar. Besonders die distalen Röntgenmarker waren sehr hilfreich in der Beurteilung der distalen Stententfaltung. So konnte in drei Tieren unmittelbar nach Implantation eine unvollständige Öffnung des distalen Devices beobachtet werden, welche im Verlauf in distalen Deviceverschlüssen resultierte. Diese waren durch die extreme Überdimensionierung der verwendeten 4,5 mm Devices im Rahmen der zugrundeliegenden Gefäßanatomie der Kaninchen bedingt. Das Tiermodell ist für seine ausgeprägte Verjüngung der peripheren Arteria subclavia, in unseren Fällen von < 3 mm, bekannt. In diesen Fällen kam es zu einer Anpassung der Devices an den Gefäßdurchmesser, somit zu einer unvollständigen Entfaltung und letztlich zu den beobachteten Deviceverschlüssen. Trotz des Deviceverschlusses zeigte sich die Aneurysmaokklusion in den Abschlussangiographien durch die Ausbildung von adäquaten Kollateralgefäßen weiterhin fortschreitend. Das Stentdesign erlaubte eine sehr gute Repositionierbarkeit, so war es möglich den Stent nach einer fast vollständigen Entfaltung von ca. 95% wieder in den Mikrokatheter zurückzuziehen. Trotzdem gestaltete sich die Platzierung der Devices durch eine eingeschränkte Flexibilität in einem kurvigen Gefäßverlauf in Kombination mit dem proximalen Stentdesign und der engen Beziehung zum pulsierenden Herzen als anspruchsvoll. Dadurch kam es in zwei Fällen zu einer Fehlplatzierung mit unvollständiger Überlappung des Aneurysmahalses und einer unzureichenden Versorgung des Aneurysmas durch eine fehlende angiographische Okklusion. Histologisch konnte jedoch auch in diesen Fällen eine fortschreitende Okklusion der Aneurysmen durch die Ausbildung eines teilorganisierten Thrombus im Aneurysmafundus beobachtet werden.

Insgesamt beobachteten wir eine fast vollständige und eine vollständige Okklusion in 14 von 18 induzierten Aneurysmen und erhielten somit eine Okklusionsrate von 78%. Unter Berücksichtigung einer doppelten Thrombozytenaggregationshemmung sind diese Ergebnisse vergleichbar mit den tierexperimentellen Resultaten des Pipeline Embolization Device und des SILK Flow Diverters. Vollständige Aneurysmaokklusionen konnten nur in der Langzeitgruppe nach 6 Monaten festgestellt werden. Die histologischen Schnitte bestätigten eine teilorganisierte bis organisierte Thrombusformation innerhalb der fast vollständig und vollständig verschlossenen Aneurysmen. Die in unsere Arbeit ausgemessene neointimale Dicke und die daraus resultierende Gefäßstenose der Devices ist mit ähnlichen Studien

vergleichbar und erwies sich während des gesamten Beobachtungszeitraums als moderat. Wir beobachteten weder eine überschießende Intimaproliferation noch eine entzündliche Reaktion gegenüber der Stentstreben. Sämtliche überstenteten Gefäßabgänge erwiesen sich als durchgängig, während des gesamten Beobachtungszeitraumes. Die Histologie in diesen Fällen bestätigte eine diskontinuierliche Ausbildung einer Neointima entlang der den Gefäßabgang überdeckenden Stentstreben.

Der von uns getestete Flow Diverter-Prototyp konnte bestätigen, dass eine vollständige Aneurysmaokklusion durch das Prinzip der Flussumleitung erst nach einer gewissen Zeit erreicht werden kann. Die erzielten Okklusionsraten der Aneurysmen waren unter der Berücksichtigung einer durchgehenden doppelten antikoagulativen Therapie vielversprechend. Aufgrund der geringen Flexibilität, welche hauptsächlich durch das „closed-loop design“, die unterschiedliche Drahtstärke und die hohe Porosität bedingt war, ist hinsichtlich der Gefäßanatomie beim Menschen eine Verbesserung des Devices notwendig. Mit den gewonnenen Daten und Erkenntnissen zeigt der evaluierte Flow Diverter-Prototyp jedoch das Potenzial, durch eine Weiterentwicklung die Behandlung von Aneurysmen noch effektiver und effizienter zu ermöglichen.

1.2. Englisch

Subarachnoid hemorrhage and the complications associated with this disease cause a high morbidity and mortality. Most frequently affected are middle-aged people. The main cause of a subarachnoid hemorrhage is a ruptured intracranial aneurysm. The serious course of this disease indicates the treatment of ruptured as well as unruptured aneurysms. The wide application of cranial medical imaging and the technical improvements increase the frequency of randomly discovered aneurysms. Formerly the therapy of intracranial aneurysm was performed through neurosurgical clipping. Major studies like the ISAT- (International subarachnoid aneurysm trail), ISUIA- (International study of unruptured intracranial aneurysms) and the BRAT-Study (Barrow ruptured aneurysm trail) confirmed the efficacy and efficiency and pushed the endovascular treatment of intracranial aneurysms to the forefront. Nowadays the minimal invasive endovascular treatment options are applied on a regular basis in the treatment of intracranial aneurysms. Continuous improvement of the endovascular materials is necessary in order to extend the range of endovascular therapy options for treating complicated aneurysms such as wide-necked, fusiform and blister aneurysms as well as dissecting and giant aneurysms. Besides established methods for treating such aneurysms through the implantation of platinum coils within the aneurysm, different stent systems found usage in the treatment of intracranial aneurysms. Stent systems with narrow meshes follow the principles of flow diversion and are one of the more recent concepts in the field of interventional neuroradiology. They reconstruct the vessel wall, lead the blood flow away from the aneurysm and therefore change the flow patterns within the aneurysms so an occlusion of the aneurysm occurs through the induction of a thrombosis. Despite the safe and effective results concerning the occlusion rates of aneurysms the use of such relatively new devices remains limited as long-term results are still outstanding and the occurrence of various complications have been reported. The purpose of our study was to evaluate the in vivo performance of a newly designed flow diverter prototype (manufactured by Admedes Schuessler GmbH, Pforzheim, Germany). For this purpose we used an established animal model in which aneurysms can be induced by delivering porcine elastase in the right common carotid artery in New Zealand white rabbits. In this study we evaluated angiographic and histologic aneurysm occlusions after 3 and 6 months, the patency of branch arteries covered by the device, as well as the growth of neointimal layer covering the device and vessel stenosis of the stented artery segments. Therefore we respectively induced one aneurysm in a total of 18 New Zealand white rabbits at the branch of the right common carotid artery from the brachiocephalic trunk. Firstly the common carotid artery was

surgically exposed and a vascular sheath was inserted into the vessel in a retrograde manner. Through the sheath a 3 F-Fogarty-balloon catheter was placed in the brachiocephalic trunk and inflated. Therefore the vessel was sealed and the elastase (100 U) could be applied through a microcatheter and interact with the vessel wall. After 20 minutes all endovascular materials were removed, the common carotid artery ligated, and the wound was sewn. Four weeks after the induction the aneurysms were treated by deploying one singular flow diverter prototype across the neck of each aneurysm. Thereby the right femoral artery was surgically exposed, a 3-French vascular sheath inserted in a retrograde manner and a microcatheter placed in the subclavian artery. To assess the patency of covered branch arteries, additional flow diverter prototypes were implanted in the abdominal aorta covering the origin of lumbar and renal arteries. All animals, without any complications, tolerated the surgical and interventional procedures. A total of 37 FD prototypes were implanted in 18 New Zealand white rabbits. All the animals received anticoagulation therapy of aspirin (10 mg/kg orally) and clopidogrel (10 mg/kg orally) from 3 days prior to placement of the flow diverter until their sacrifice. After one month we performed a venous control angiography through the left ear vein under general anesthesia. Final angiographic follow-up was performed after 3 months and after 6 months, by surgically exposing the left common carotid artery and after introducing a 4-French sheath to the vessel in a retrograde manner. Then the animals were sacrificed and the implanted devices explanted. Several devices underwent micro-CT imaging (SkyScan 1172, Belgium) for further evaluation before being histologically processed.

The size and morphology of the induced aneurysms were comparable with aneurysms that are found in humans. The devices could be placed without major complications in the subclavian artery and abdominal aorta. In comparison to the first Flow diverters such as the pipeline embolization device (PED) and the SILK flow diverter (SFD) the applied flow diverter prototype is also a self-expanding stent of 48 braided wires, yet only composed of nitinol, while also incorporating a newly closed-loop design. Furthermore the device owns different wire sizes and a higher porosity than the pipeline embolization device and SILK flow diverter. Due to the distal and proximal radiopaque markers the device exhibited a good visibility during the process of delivery and at follow-up angiographies, furthermore the mesh system itself could not be seen under fluoroscopy after implantation. The distal markers were especially helpful in judging the distal opening of the device during the process of delivery. Therefore we observed in three cases only a partial opening of the distal end of the device, leading to delayed stent occlusion. Since only 4.5 mm devices were available and the subclavian artery in rabbits decreases in diameter during its course (in our cases <3 mm),

devices were relatively oversized in the distal segment of the vessel and adjusted to the vessel diameter. Due to the presence of adequate collaterals the occlusion of the aneurysms was still in progress. Stent design allowed the device to be retracted into the microcatheter after near complete deployment of around 95% and therefore provided an excellent retractibility. Nonetheless the limited device flexibility made delivery in tortuous vessels challenging, which in combination with the proximal stent design and the proximity to the pulsating heart let to incomplete aneurysm neck coverage in two cases. In these cases the aneurysms were treated insufficiently showing absent aneurysm occlusion in the angiographic follow-up. Nonetheless in these cases the process of aneurysm occlusion was still progressive as histology showed organized thrombus in the fundus of the aneurysms.

Using this prototype flow diverter we achieved a near-complete and complete aneurysm occlusion of 78%, taking into consideration double antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel throughout the entire period of observation. Therefore, we assume that the occlusion rates achieved in this study can keep up with occlusion rates of the pipeline embolization device and SILK flow diverter in experimental studies. Complete aneurysm occlusions were only observed after 6 months follow-up. In these cases, histology confirmed partially organized and organized thrombus formations within the aneurysms. In our study, neointimal thickness and diameter stenosis were comparable with others and moderate throughout the entire period of observation. We observed neither an excessive neointimal proliferation nor an inflammatory response to the stent struts. Branch arteries covered by the device were patent throughout the entire period of observation. In these cases, histology confirmed a discontinuous neointima covering the stent struts.

The evaluated flow diverter Prototype showed that occlusion of elastase-induced aneurysms by flow diversion can only be achieved after a certain time. The achieved occlusion rates were promising, considering double antiplatelet therapy throughout the entire period of observation. Based on the limited flexibility of the device, more likely due to the closed-loop design with the different size of wires and high porosity, improvements in regards to the human vessel anatomy are necessary. With the obtained facts and knowledge the flow diverter prototype has potential to allow a more effective and efficient treatment of intracranial aneurysms after further improvements.

2. Einleitung

2.1. Intrakranielle Aneurysmen

Das Wort Aneurysma stammt aus dem griechischen und steht etymologisch für den Begriff „Erweiterung“. Es handelt sich dabei also um eine umschriebene Ausstülpung der Gefäßwand von Arterien oder Venen, welche auch als fokale Gefäßerweiterung definiert wird. Die Klassifikation von Aneurysmen erfolgt nach Form und Ätiologie. So werden ätiologisch „echte Aneurysmen“ (Aneurysma verum) von sogenannte „falschen Aneurysmen“ (Aneurysma spurium) unterschieden. In ihrer Form präsentieren sich 60-90% der Hirnarterienaneurysmen als sackförmig (sakkulär) (64). Fusiforme bzw. spindelförmige Aneurysmen sind sehr viel seltener anzutreffen. Echte Aneurysmen kommen mit 98% am häufigsten vor. Sie entstehen aus einer angeborenen Schwäche der Gefäßwand und sind meistens an Gefäßaufzweigungen des Circulus arteriosus Willisii aufzufinden. Bis heute herrschen noch kontroverse Meinungen über die genaue Pathogenese der Aneurysmaentstehung.

Klinisch können sich intrakranielle Aneurysmen unterschiedlich präsentieren. Kommt es zur Ruptur eines solchen Aneurysmas, entsteht das Krankheitsbild der Subarachnoidalblutung. Kardinalsymptom der SAB ist ein akutes, schlagartig auftretendes Kopfschmerzereignis mit einer Intensität, die der Patient zuvor noch nie erlebt hat. Intrakranielle Aneurysmen können auch im unrupturierten Zustand symptomatisch werden. Erreichen sie eine bestimmte Größe, spricht man von sogenannten Riesenaneurysmen, welche sich oft durch Kopfschmerzen oder Lähmung verschiedener Hirnnerven bemerkbar machen. In seltenen Fällen können auch Symptome einer zerebralen Ischämie auftreten, welche durch das Abschwemmen von Thrombusmaterial aus dem Aneurysma verursacht werden.

2.1.1. Epidemiologie

Durch die Weiterentwicklung neuer bildgebender, nicht invasiver Verfahren, wie der Computertomographie (CT), der Magnetresonanztomographie (MRT) und insbesondere der CT-Angiographie (CT-A) und MR-Angiographie (MR-A) werden intrakranielle Aneurysmen heute mit steigender Häufigkeit diagnostiziert. Da die meisten Aneurysmen klinisch stumm verlaufen, handelt es sich dabei oft um Zufallsbefunde. In großen Autopsieserien und Angiographieserien schwankt die Prävalenz bei den Erwachsenen zwischen 0,4 und 6,8% (102). Viele von diesen Aneurysmen sind sehr klein. Die Prävalenz von inzidentellen intrakraniellen Aneurysmen bei Erwachsenen ohne Risikofaktoren betrug 1,8%, bei denen ein

MRT des Kopfes durchgeführt wurde (128), und 2,3% bei denen eine zerebrale Angiographie durchgeführt wurde (102). Sowohl in klinischen als auch in Autopsieserien steigt die Inzidenz von Hirnarterienaneurysmen mit dem Alter (102).

2.1.2. Ätiologie und Pathogenese

Die genaue Ursache für die Entstehung von Hirnarterienaneurysmen ist bis heute nicht gänzlich geklärt und wird kontrovers diskutiert. Man geht von einer Kombination mehrerer Faktoren aus, die bei der Entstehung von Gefäßaussackungen eine wichtige Rolle spielen. Neben positiver Familienanamnese, genetisch prädisponierende Erkrankungen müssen auch erworbene Faktoren wie Rauchen, starker Alkoholkonsum, Arteriosklerose und die arterielle Hypertonie berücksichtigt werden. Im folgenden Abschnitt soll deshalb etwas genauer auf die unterschiedlichen Faktoren eingegangen werden.

2.1.2.1. Strukturelle Faktoren

Die mechanische Stabilität der Gefäßwand von Arterien wird vor allem durch die Tunica media gewährleistet. Diese wird nach innen durch die Lamina elastica interna und nach außen durch die Lamina elastica externa begrenzt. Die Tunica media setzt sich aus glatten Muskelzellen zusammen, welche in ein Netzwerk aus kollagenen und elastischen Fasern eingebettet sind. Die Gefäßwände von intrakraniellen Arterien sind im Vergleich zu denen extrakranieller Arterien anders aufgebaut. Die Adventitia ist dünner, sie besitzen nur eine Lamina elastica interna und die Tunica media ist nur etwa halb so dick. Zusätzlich sind die Muskelfasern der Tunica media quer zum Gefäßverlauf angeordnet, was in Verbindung mit einem Übergewicht an kollagenen Fasern im Verhältnis zu elastischen Fasern an Gefäßbifurkationen die Entstehung von muskelschwachen Stellen begünstigt (104, 119).

Aufgrund der Tatsache, dass intrakranielle Arterien dünnere Wände haben als extrakranielle, führte Eppinger (28) die Theorie des Mediadefektes ein. Er ging davon aus, dass Aneurysmen kongenital durch eine Gefäßwandschwäche entstehen. Später wurde diese Theorie von Forbus (38) erweitert, indem er behauptete, dass neben dem kongenitalen Mediadefekt zusätzlich eine Degeneration der Lamina elastica durch ständige Überbelastung ausschlaggebend ist. Die Ausbildung eines sakkulären Aneurysmas an Gefäßbifurkationen erfolgt somit durch die Ausstülpung der Tunica intima durch die darüber liegende strukturell geschwächte Muskelschicht hindurch. Beide Autoren vertraten also das Konzept der kongenitalen Aneurysmaentstehung. Später konnte Stehens (117) zeigen, dass sowohl die Häufigkeit von Gefäßwanddefekten als auch die Häufigkeit von Aneurysmen mit steigendem Alter der

Patienten zunimmt. Somit vermutete er, die Ursache sei nicht kongenital bedingt, sondern eine erworbene Degeneration von Zellen in der Lamina elastica und der Tunica media (115). Eine Autopsiestudie aus Yale im Jahre 1990, in der die intrakraniellen Arterien von Patienten mit und ohne Aneurysma verglichen wurden, zeigte eine deutliche Reduktion der retikulären Faseranteile der Tunica media in den Patienten mit Aneurysma. Zudem waren diese retikulären Fasern verkürzt und wiesen eine irreguläre Struktur auf (18). Dies führte zu dem Schluss, dass die Defekte in der Tunica media eher als Konsequenz des Aufbaus der intrakraniellen Arterien gesehen werden können denn als kongenital bedingte Wandschwäche. Sie begünstigen zwar die Entstehung von Aneurysmen, stellen jedoch keinen pathologischen Zustand dar oder sind zwangsläufig deren Auslöser (116).

2.1.2.2. Hämodynamische Faktoren

Als einen weiteren Grund für die Entstehung von intrakraniellen Aneurysmen wurden die hämodynamischen Verhältnisse im intrakraniellen Gefäßsystem diskutiert. Hassler (53) war der Annahme, dass Turbulenzen, die am häufigsten an Bifurkationsstellen sowie in Arterien mit hohem Blutfluss auftreten dabei eine wichtige Rolle spielen. Ferguson (31) zeigte jedoch, dass Turbulenzen nicht direkt an der Gefäßbifurkation sondern jenseits, im proximalen Anteil des Gefäßastes entstehen.

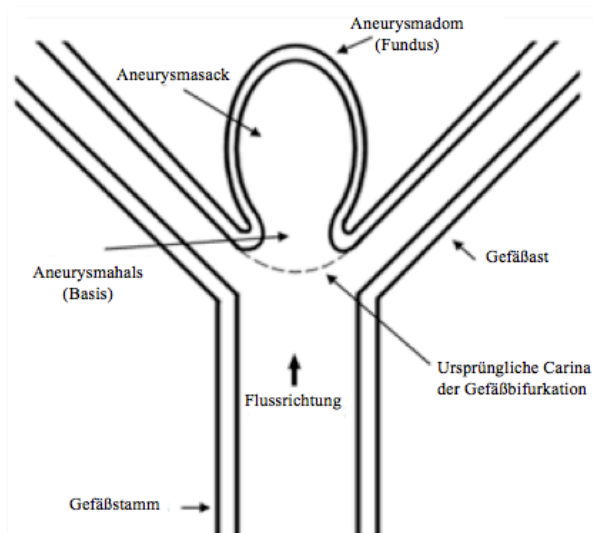


Abbildung 1: Schematische Darstellung eines Bifurkationsaneurysmas modifiziert nach Referenz (32).

An der Gefäßbifurkation hingegen kommt es durch das Auftreffen des zentralen Blutstromes zu einem erhöhten axialen Druck auf die Carina. Dieser permanent auf das Endothel einwirkende hämodynamische Stress führt zu einer lokalen Degeneration der Lamina elastica interna, welche die Bildung einer aneurysmatischen Aussackung begünstigt. Zusätzlich

entstehen in einer solchen Aussackung Turbulenzen, welche eine Größenzunahme und mögliche Ruptur bedingen können (32) (Abb. 1).

Intrakranielle Aneurysmen können auch mit arteriovenösen Malformationen assoziiert sein, da diese mit einem erhöhten lokalen Blutfluss oder Veränderungen des Flussmusters einhergehen. Der arteriovenösen Malformation zugrunde liegende Pathomechanismus ist dabei für die Entstehung der Aneurysmen weniger von Bedeutung. Die hier entstehenden Aneurysmen werden nach ihrer Lokalisation bezüglich der arteriovenösen Malformation eingeteilt in intranidale, nidusassoziierte und nicht nidusassoziierte Aneurysmen (100).

Des Weiteren verursachen anatomische Variationen des Circulus Willisii Veränderungen in der lokalen Hämodynamik und begünstigen ebenfalls die Entstehung von Aneurysmen (63).

2.1.2.3. Prädisponierende Faktoren

2.1.2.3.1. Erworbene Faktoren

Mehrere Fakten deuten darauf hin, dass erworbene Faktoren eine wichtige Rolle in der Pathogenese der intrakraniellen Aneurysmen spielen. Zum einen sind intrakranielle Aneurysmen bei Kindern selten, und zum anderen beträgt das mittlere Alter von Patienten mit einer aneurysmatisch bedingten SAB 50 Jahre (92). Ob ein arterieller Bluthochdruck die Entstehung eines intrakraniellen Aneurysmen beeinflusst, ist nicht eindeutig geklärt. Eine Metastudie aus dem Jahre 2005, welche alle Studien zum Thema Risikofaktoren einer SAB von 1966 bis 2005 miteinander verglichen hat, konnte zeigen, dass arterieller Bluthochdruck genau wie Rauchen und exzessiver Alkoholkonsum die Größenzunahme eines schon bestehenden Aneurysmas fördert und letztendlich auch dessen Ruptur verursachen kann (29).

Die Arteriosklerose wird generell als Ursache von Aneurysmen anerkannt. Arteriosklerotische Plaques lagern sich an die Gefäßwand an, führen zu einer lokalen Verdickung mit Einengung des Gefäßlumens und zerstören die Lamina elastica. Daraus resultiert eine Schwächung und Ausdünnung der Gefäßwand, welche dem intraluminalen Druck dann nicht mehr standhalten kann. Dies führt letztendlich zur Elongation und Dilatation des Gefäßes und kann somit die Entstehung eines Aneurysmas bedingen.

2.1.2.3.2. Genetische Faktoren

Genetische Faktoren spielen bei der Entstehung von intrakraniellen Aneurysmen ebenfalls eine entscheidende Rolle. In verschiedenen Studien konnte der Zusammenhang zwischen intrakraniellen Aneurysmen und Bindegewebserkrankungen sowie ein familiär gehäuftes Auftreten nachgewiesen werden.

Bei Patienten mit autosomal dominant vererbten polyzystischen Nieren (ADPKD) ist das erhöhte Risiko, ein intrakranielles Aneurysma zu entwickeln und eine SAB zu erleiden, bereits gesichert. Etwa ein Drittel dieser Patienten haben eine positive Familienanamnese für intrakranielle Aneurysmen oder eine SAB. Erleiden solche Patienten eine SAB, so treten diese Blutungen im Vergleich zur Normalbevölkerung früher (Normalbevölkerung 57 Jahre, ADPKD-Patienten 53 Jahre) und häufiger bei Männern auf (43, 111).

Kontrovers diskutiert wird der Zusammenhang zwischen erblich bedingten Bindegewebserkrankungen wie beispielsweise Marfan-Syndrom und Ehler-Danlos-Syndrom mit dem Entstehen von intrakraniellen Aneurysmen. Eine solche Bindegewebsschwäche geht mit einem Defekt im Aufbau von Kollagen oder Elastin in der Arterienwand einher. Es wird angenommen, dass durch diesen Defekt ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung eines intrakraniellen Aneurysmas oder das Auftreten einer SAB in einem niedrigeren Lebensalter als in der Normalbevölkerung besteht. Dem Marfan-Syndrom liegt ein Defekt auf dem Chromosom 15 am FBN1-Gen zugrunde, welches für Fibrillin codiert, einem essentiellen Bestandteil von Elastin, vorkommend in der Arterienwand (109-111, 124). Das Ehlers-Danlos-Syndrom ist eine heterogene Gruppe von Krankheiten, von denen der vaskuläre Typ (Typ IV) durch einen Defekt im Typ III-Kollagen ein erhöhtes Risiko für intrakranielle Aneurysmen und/oder eine SAB darstellt (9, 91, 112, 117).

Eine Studie aus Finnland untersuchte Familien bei denen mehrere Personen ein intrakranielles Aneurysma entwickelt hatten, ohne das Vorliegen eines erblichen Grundleidens wie zum Beispiel ADPKD, Marfan-Syndrom oder Ehlers-Danlos-Syndrom. Hierbei kam man zu dem Schluss, dass die Entstehung mancher Aneurysmen möglicherweise einem multifaktoriellen Erbgang unterliegt. Annähernd 10% der Personen mit einem intrakraniellen Aneurysma zeigten eine positive Familienanamnese von mindestens zwei oder mehr Verwandten (133). Dieses Konzept fand bereits in mehreren Studien Bestätigung, zumal im Jahre 2010 drei neue Lokalisationen auf dem menschlichen Genom identifiziert wurden, welche mit intrakraniellen Aneurysmen in Verbindung gebracht werden (105). Familiäre Aneurysmen erscheinen

morphologisch größer und in ihrer Häufigkeit multiple mit bevorzugter Lokalisation an der Mediabifurkation, im Vergleich zu sporadischen Aneurysmen (5, 106).

2.1.3. Lokalisation

85% der sakkulären intrakraniellen Aneurysmen treten an den Bifurkationsstellen des Circulus arteriosus Willisii auf. Die häufigste Prädilektionsstelle für die Entstehung solcher Aneurysmen ist die Gabelung der A. communicans anterior (35%), gefolgt von der A. carotis interna (ACI) inklusive der Aufzweigung der A. communicans posterior (30%), sowie an Bifurkationsstellen der A. cerebri media (ACM) (22%) (64, 125). Im hinteren, vertebrobasilären Stromgebiet sind Aneurysmen am häufigsten an der Spitze der A. basilaris (8-12%) lokalisiert (90) (Abb. 2).

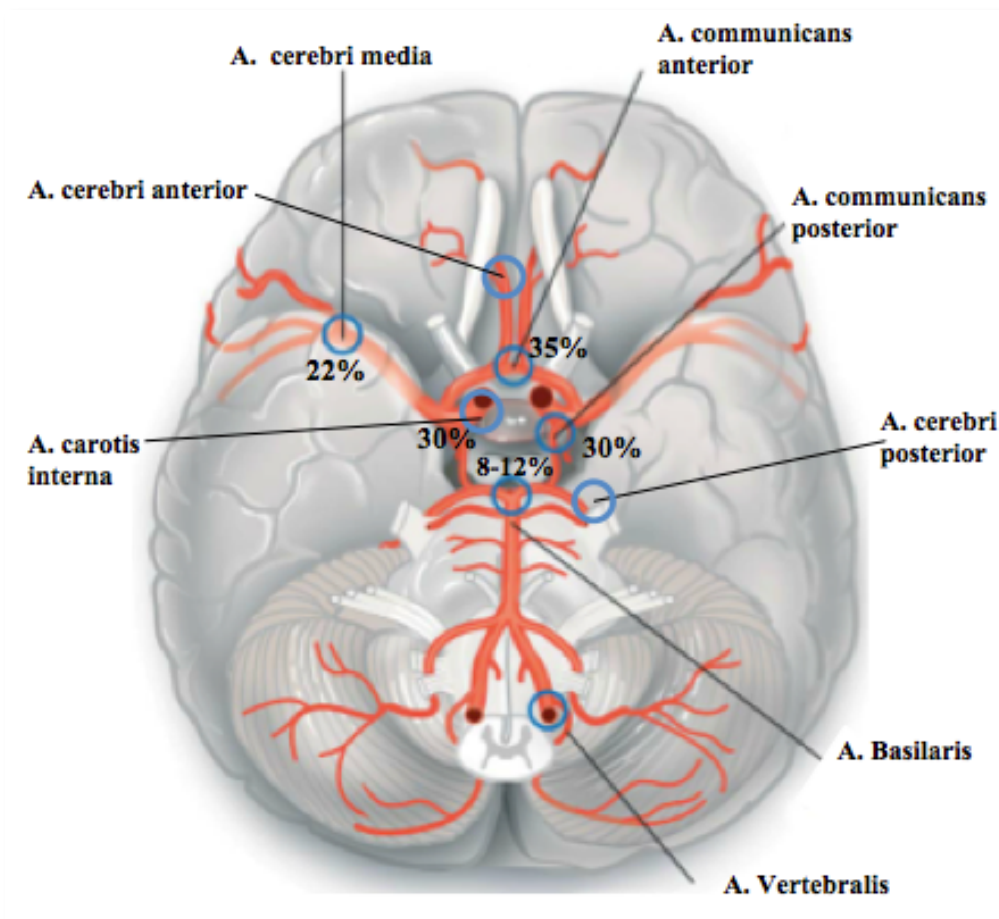


Abbildung 2: Skizze des Circulus arteriosus Willisii mit Häufigkeitsverteilung intrakranieller Aneurysmen. Modifiziert nach Referenz (125).

Multiple intrakranielle Aneurysmen werden bei 10 bis 30% der Patienten nachgewiesen, wobei sich in 10 bis 20% der Fälle ein weiteres Aneurysma in identischer Lokalisation auf der kontralateralen Seite findet (45).

2.1.4. Erscheinungsformen

Prinzipiell werden echte von sogenannten falschen Aneurysmen unterschieden. Falsche Aneurysmen werden auch als Aneurysma spurium bezeichnet, wobei hier keine wirkliche Gefäßaussackung vorliegt, sondern ein kompletter Gefäßwandeinriss zu einer perivasalen Blutung mit Ausbildung eines Hämatoms führt. Nach Organisation des Hämatoms formt dieses mit dem Gefäßlumen den Sack eines falschen Aneurysmas. Die Wand dieses Aneurysmas besteht aus organisiertem Thrombus. Intrakraniell sind solche Aneurysmen eher selten, sie können jedoch infolge eines Traumes entstehen (14). Am häufigsten treten solche Aneurysmen als prozedurale Komplikation der Angiographie nach Punktion der A. femoralis auf.

2.1.4.1. Sakkuläre Aneurysmen

Mit ca. 60-90% sind sakkuläre Aneurysmen die am häufigsten intrakraniell vorkommenden Aneurysmen (64). Dabei wird der Ursprung des Aneurysmas am tragenden Gefäß als Hals oder Basis bezeichnet und der Rest als Aneurysmasack (Fundus und Dom). Unter Berücksichtigung des Aneurysmasacks werden Aneurysmen nach ihrer Größe eingeteilt. Von kleinen Aneurysmen spricht man bei einem Durchmesser von weniger als 10 mm. Ab einem Durchmesser von mehr als 25 mm werden sie als Riesen- oder Giantaneurysmen bezeichnet. Anhand des Aneurysmahalses können die Aneurysmen eingeteilt werden in schmalbasige und breitbasige. Ist der Aneurysmahals größer als 4 mm spricht man von einem breitbasigen, sogenannten „wide-neck-aneurysm“ (Abb. 3).

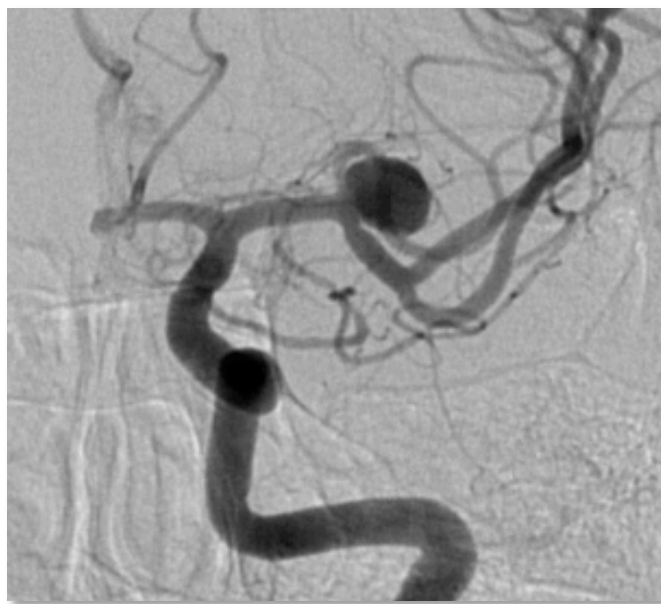


Abbildung 3: DSA eines sakkulären Aneurysmas der linken ACM-Bifurkation.

2.1.4.2. Fusiforme Aneurysmen

Oft auch als nichtsackförmige Aneurysmen bezeichnet, treten sie häufiger bei Männern als bei Frauen auf. Dabei entstehen sie am ehesten durch arteriosklerotische Gefäßveränderungen oder lokale Gefäßverletzungen. Zunächst entsteht eine ektatische Gefäßwunderweiterung, aus welcher sich dann durch die Pulsation des Blutstromes und Degeneration der Gefäßwand, ein fusiformes Aneurysma bildet. Die A. vertebralis, A. basilaris und die ACI sind dabei am häufigsten betroffen (Abb. 4).



Abbildung 4: DSA eines fusiformen Aneurysmas der A. vertebralis rechts im V4-Segment.

2.1.4.3. Intrakranielle Dissektionsaneurysmen

Unter einer Dissektion versteht man das Eindringen des Blutflusses in die Arterienwand, meistens geschieht dies durch einen Einriss in der Tunica intima. Das Blut wird über eine gewisse Strecke fortgeleitet und führt zu einer Abhebung der Tunica intima von der Tunica media. Auslöser einer Dissektion können stumpfe oder penetrierende Gewalteinwirkungen gegen den Kopf sein. Sie können aber auch im Rahmen einer Angiographie durch Manipulation an der Gefäßwand iatrogen verursacht werden. Häufig sind die extraduralen Arterien betroffen. Eine Dissektion kann sich unterschiedlich präsentieren, zum einen kann sie durch Verlegung des Gefäßlumens zu einer Ischämie führen und zum andern kann der ursprüngliche Blutfluss durch Entstehung eines zweiten Risses wieder in das Lumen des Gefäßes zurückgeleitet werden. In seltenen Fällen kann es auch zu einer Ruptur des Gefäßes kommen, mit der Folge einer SAB. Dissektionen sind generell mit einer hohen Mortalitätsrate verbunden. Die Diagnose eines Dissektionsaneurysmas kann entweder durch eine digitale Subtraktionsangiographie (DSA) oder mittels MRT gestellt werden. Therapeutisch können

solche Aneurysmen endovaskulär durch die Einbringung eines Stents über der Dissektionsstrecke angegangen werden (Abb. 5).

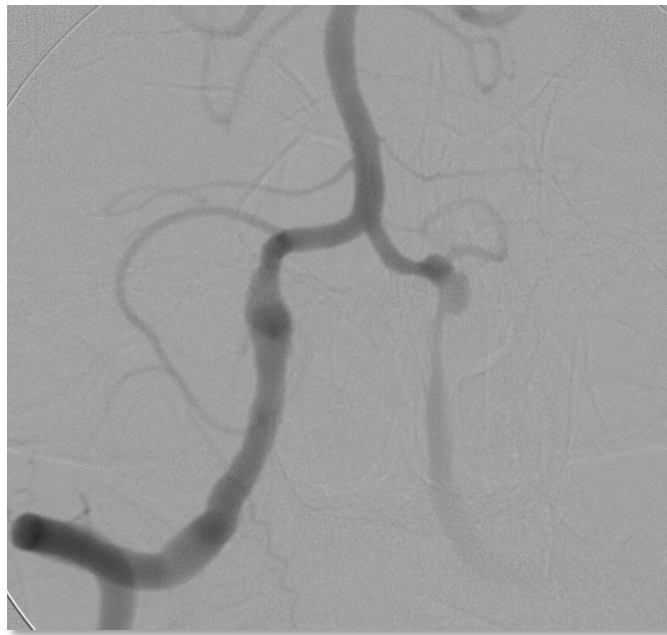


Abbildung 5: DSA eines Dissektationsaneurysmas der rechten und auch der linken A. Vertebralis im V4-Segment.

2.1.4.4. Infektassoziierte intrakranielle Aneurysmen

Infektassoziierte Aneurysmen bezeichnete man früher auch als mykotische Aneurysmen, obwohl ihrer Entstehung nicht zwingend eine Pilzinfektion zugrunde liegt. Viel mehr können solche Aneurysmen durch unterschiedliche Ursachen bedingt sein. Sie können als Folge einer septischen Embolie auf dem Boden einer Endokarditis, im Rahmen einer nicht-bakteriellen Infektion, einer Pilzinfektion oder einer Virusinfektion entstehen. Andererseits können auch extravasale Infektionen wie z.B. Meningitiden oder eine Osteomyelitis durch Fortleitung der Entzündung auf das Gefäßsystem, ein solches Aneurysma verursachen. Es resultiert eine lokale Arteriitis mit Schwächung der Gefäßwand. Um eine adäquate Therapie zu gewährleisten, ist es wichtig die Ursache genau zu identifizieren und z.B. durch die Gabe von Antibiotika zu beseitigen. Endovaskulär sollten solche Aneurysmen aufgrund der bestehenden Arteriitis nicht behandelt werden. Kommt es zur Ruptur des Aneurysmas, wird eine operative Versorgung empfohlen. Bei nicht rupturierten Aneurysmen sollte die Größe regelmäßig kontrolliert werden, um nach Abklingen der Infektion das Aneurysma entweder chirurgisch oder endovaskulär zu versorgen (14, 93).

2.1.4.5. Traumatische intrakranielle Aneurysmen

Traumatische Aneurysmen können in unterschiedlichsten Formen auftreten. Abhängig vom Ausmaß des Schadens der Gefäßwand durch das Trauma können echte, falsche oder gemischte Typen entstehen. Solche Aneurysmen sind eher selten und sind meistens die Folge einer nicht penetrierenden Schädelverletzung, können aber auch nach offenen Schädelverletzungen oder nach einer Operation auftreten. Am häufigsten lokalisiert sind sie an den großen Hirnbasisarterien. Schädelbasisfrakturen oder Schrapnellverletzungen können Ursache ihrer Entstehung sein. Der klinische Verlauf von traumatischen Aneurysmen ist schwer einschätzbar.

2.1.4.6. Paralytische Aneurysmen

Intrakranielle Aneurysmen können jedoch auch ohne eine SAB durch ihre raumfordernde Wirkung symptomatisch werden. Die dabei entstehenden Symptome sind abhängig von der Lage des Aneurysmas, am häufigsten sind Kopfschmerzen (99). In seltenen Fällen kann es durch eine Kompression zu Hirnnervenausfällen kommen, so kann z.B. ein Aneurysma im Endabschnitt der ACI oder am Ende der A. basilaris durch Kompression des 3. Hirnnerven eine Ophthalmoplegie verursachen. Bei den seltenen Aneurysmen der A. cerebelli inferior anterior kann es zu Tinnitus, Hörminderung oder zu einer fazialen Schwäche kommen (90) (Abb. 6 und 7).



Abbildung 6: DSA eines großen Basilariskopfaneurysmas.



Abbildung 7: 3-D Rekonstruktion einer Rotationsangiographie des gleichen Aneurysmas.

In seltenen Fällen kann sich ein unrupturiertes Aneurysma durch Symptome einer zerebralen Ischämie manifestieren, indem kleine Thromben, die sich im Aneurysmalumen befinden zeitweilig abgeschwemmt werden (99).

2.1.4.7. Neoplastische Aneurysmen

Sehr selten entstehen Aneurysmen im Rahmen einer tumorösen Grunderkrankung. Pathophysiologisch kommt es durch die intravasale Verschleppung von Tumorzellen zur Infiltration der Gefäßwand. Meistens kommt es zur Ausbildung eines fusiformen Aneurysmas welche zu einer Blutung oder zu einem Gefäßverschluss führen können. Die häufigsten Tumore, die mit neoplastischen Aneurysmen in Verbindung gebracht werden, sind Myxome des Herzens. Durch ihre bevorzugte Lage im linken Vorhof können sie problemlos auch in die Hirnarterien embolisieren.

2.2. Krankheitsbild der Subarachnoidalblutung (SAB)

2.2.1. Definition

Unter einer SAB versteht man eine arterielle Blutung die sich zwischen der weichen Hirnhaut (Pia mater) und der sogenannten Spinnenhaut (Arachnoidea) ausbreitet. Der sich im Subarachnoidalraum befindende Liquor begünstigt dabei eine rasche Ausbreitung des Blutes und führt durch meningeale Reizung zu dem plötzlich einsetzenden Vernichtungskopfschmerz. Typischerweise breitet sich das Blut in den basalen arachnoidalen Zisternen des Gehirns aus. Zudem ist auch ein Einbrechen der Blutung in die inneren Liquorräume, ins Hirnparenchym oder in seltenen Fällen auch in den Subduralraum möglich (45).

2.2.2. Epidemiologie

Von allen Schlaganfällen werden 5-10% durch eine Subarachnoidalblutung verursacht, wobei sie selbst für 22-25% aller zerebrovaskulären Todesfälle verantwortlich ist. Die Inzidenz der nichttraumatischen SAB variiert in unterschiedlichen Bevölkerungen und beträgt in Mitteleuropa und in den USA ca. 6-7/100.000 Menschen pro Jahr, ca. 20/100.000 Menschen pro Jahr in Finnland und Japan (56). Am häufigsten tritt eine SAB zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr auf. Die meisten dieser Menschen stehen somit mitten im Berufs-/Familienleben und sind nach diesem Ereignis mit großer Wahrscheinlichkeit nicht mehr in der Lage, ihr ursprüngliches Leben ohne fremde Hilfe zu bewerkstelligen. Vor dem 40. Lebensjahr ist die SAB häufiger bei Männern, während sie jenseits des 50. Lebensjahres häufiger bei Frauen vorkommt.

2.2.3. Pathophysiologie

Die häufigste nichttraumatische Ursache für eine SAB ist mit ca. 80% die Ruptur eines intrakraniellen Aneurysmas. Eine Aneurysmaruptur kommt erst dann zustande, wenn eine gewisse Wandspannung überschritten wird. Nach dem Laplace-Gesetz steigt die Wandspannung eines Gefäßes mit zunehmendem Gefäßdurchmesser und begünstigt somit dessen Ruptur. Der genaue Auslöser für eine Ruptur ist jedoch unbekannt. Nicht zwingend geht eine Ruptur mit körperlicher Belastung wie z.B. Sport oder schwerem Heben einher. Oftmals tritt eine SAB auch im Schlaf oder in Ruhe auf. Die Schädigung des Gehirns ist abhängig von der Dauer und Intensität der Blutung. In den meisten Fällen findet die Ruptur am Aneurysmadom statt. Abhängig von der Menge des in den Subarachnoidalraum gelangenden Blutes können die Symptome variieren, von belanglosen Kopfschmerzen bis hin zur Bewusstlosigkeit oder sogar den unmittelbaren Tod durch eine Hirntamponade. Durch die Ausbreitung des Blutes mit arteriellem Blutdruck kommt es intrakraniell schnell zu einer Drucksteigerung. Die Blutung sistiert in der Regel erst dann, wenn sich der intrakranielle Druck an den Druck im Aneurysmalumen angepasst hat. Dies hat zur Folge, dass der Perfusionsdruck des Hirnparenchyms abnimmt und zu einer Minderdurchblutung des gesamten Gehirns führen kann. Die Prognose einer SAB wird zusätzlich stark durch das Auftreten von Komplikationen beeinflusst.

2.2.4. Klinik und Prognose der Subarachnoidalblutung

Die klinische Präsentation einer SAB ist sehr variabel und reicht von transienten Kopfschmerzen mit keinen oder leichten fokal neurologischen Symptomen bis hin zum plötzlichen Tod. In den meisten Fällen beschreiben die Patienten Kopfschmerzen von einer Intensität, die sie so noch niemals zuvor erlebt haben. Nicht selten gehen diesen akut einsetzenden vernichtenden Schmerzen kurzzeitige sich wiederholende Kopfschmerzen

H&H Grad	Klinische Symptomatik
0	Asymptomatisches Aneurysma, Zufallsbefund
I	Asymptomatisch, minimale Kopfschmerzen, leichter Meningismus
II	Mittelgradig bis schwere Kopfschmerzen, Meningismus, kein neurologisches Defizit evtl. Hirnnervenausfall
III	Somnolenz, Verwirrtheit, mittelgradiges neurologisches Defizit
IV	Sopor, Koma, schwere neurologische Defizite, vegetative Störungen
V	Tiefes Koma

Abbildung 8: Einteilung nach Hunt und Hess.

voraus. Diese, als sogenannte „warning leaks“ bezeichnet, entstehen durch eine unvollständige Aneurysmaruptur und dem damit verbundenen intermittierenden Blutaustritt aus dem Aneurysma. Es wird diskutiert, ob diese Kopfschmerzereignisse als Vorbote einer drohenden, vollständigen Ruptur des Aneurysmas gesehen werden können (45).

Massive Subarachnoidalblutungen führen zu einem raschen Bewusstseinsverlust und sollten deshalb bei jedem komatösen Patienten als Differenzialdiagnose berücksichtigt werden. Weitere neurologische Symptome sind Krampfanfälle, die bei ca. 10% auftreten, Meningismus bis hin zu Hemiparesen und Hemiplegien. Der Schweregrad einer SAB wird anhand der Klinik nach Hunt und Hess in 5 Grade eingeteilt (Abb. 8).

Die Ruptur eines intrakraniellen Aneurysmas ist ein lebensbedrohliches Ereignis, 30% aller Patienten versterben vor Eintreffen in der Klinik. Die Mortalitätsrate in den ersten 30 Tagen nach der Blutung beträgt 50-60%. Patienten bei denen das Blut in das Ventrikelsystem einbricht (13-18% aller rupturierten Aneurysmen) beträgt die Mortalität trotz operativer Versorgung 64% (81). Wird eine SAB initial überlebt, ist der weitere Verlauf neben dem Grad des neurologischen Defizits und dem Ausmaß des Hirnödems auch stark vom Auftreten von Komplikationen abhängig. Der oftmals schwere Verlauf einer SAB führt dazu, dass die Hälfte der Patienten neurologische Defizite beibehalten und nur ein Drittel die Wiedereingliederung in ihren ehemaligen Beruf schaffen (103).

2.2.5. Komplikationen

Im Verlauf einer SAB sind besonders drei Komplikationen hervorzuheben, welche den Patienten zusätzlich gefährden können. Die größte Gefahr stellen gerade bei unversorgten Aneurysmen, Rezidivblutungen dar. Das Risiko für eine Nachblutung ist in den ersten 6 Stunden nach dem Blutungsereignis am größten (55). Innerhalb der ersten 24 Stunden beträgt es insgesamt 4%, bis zum 13. Tag steigt das Risiko täglich um 1,5% an. Danach nimmt es ab, bleibt aber annähernd bei 50% für die ersten 6 Monate nach dem initialen Blutungsereignis. Die Rezidivblutungen verlaufen zu 80% tödlich (50).

Eine weitere Komplikation, die meist am 4. Tag nach der initialen SAB auftritt, sind Vasospasmen. Verursacht durch die vasokonstriktive Wirkung der verschiedenen Blutabbauprodukte entwickeln 20-30% der Patienten eine Symptomatik, die bis zu 14 Tagen anhalten kann. Der genaue Entstehungsmechanismus der Vasospasmen ist noch nicht geklärt. Man geht davon aus, dass die Blutabbauprodukte zum einen vasokonstriktiv wirken und zum anderen die Freisetzung von gefäßdilatierenden Substanzen hemmen (37). Klinisch kann sich

ein Vasospasmus durch eine transiente Ischämie bis hin zu einem ischämischen Infarkt im Versorgungsgebiet der entsprechenden Arterie äußern. Nach einer aneurysmatisch verursachten SAB bedingen Vasospasmen den größten Anteil der hohen Invalidität- und Sterblichkeitsrate (61). Durch Verbesserung der rheologischen Situation, Anhebung des Blutdrucks und vermehrte Volumengabe kann einem Vasospasmus therapeutisch entgegengesteuert werden. Voraussetzung für diese Therapie ist jedoch der Verschluss des Aneurysmas, da sonst die Gefahr einer erneuten Ruptur mit folgender Nachblutung zu groß wäre. Ebenfalls zur Anwendung kommen standardmäßig Calciumantagonisten oral oder intravenös. Aus den oben genannten Gründen ist es heutzutage also wichtig, eine frühe Aneurysmaversorgung, möglichst in den ersten Stunden nach dem initialen Blutungsereignis, anzustreben. Durch die in den letzten Jahren zunehmenden endovaskulären Therapiemöglichkeiten, wie z.B. die intraarterielle Gabe von Calciumantagonisten oder die Aufdehnung von vasospastischen Segmenten der Hirnbasisarterien mittels Ballonkatheter stehen weitere Therapieoptionen zur Verfügung.

Nicht zu vernachlässigen ist die Entstehung eines Hydrozephalus. Durch die Ablagerung von Blutabbauprodukten in den Arachnoidalzotten, verkleben diese und führen zu einer Störung der Liquorzirkulation mit resultierendem Liquoraufstau und Erweiterung des inneren Ventrikelsystems. Dabei kann ein Hydrozephalus innerhalb der ersten Tage nach einer SAB oder erst Wochen danach entstehen. Klinisch kann sich ein Hydrozephalus durch eine Antriebsminderung oder durch eine Bewusstseinsverschlechterung des Patienten präsentieren. Oft kommt es auch zu typischen Symptomen wie Harninkontinenz, Kopfschmerzen und Störungen des Gangbildes. Die Diagnose kann schnell und sicher mit der Computertomographie gestellt werden und sollte bei dem Verdacht auf einen Hydrozephalus umgehend veranlasst werden, damit der Patient schnellst möglich mit einer Ventrikeldrainage versorgt werden kann.

Nicht neurologische Komplikationen nach einer SAB spielen ebenfalls eine wichtige Rolle. Diese Komplikationen können kardialer, pulmonaler, endokriner, renaler und hepatischer Genese sein. Häufige pulmonale Komplikationen sind Pneumonien, welche durch die Beatmung, lange Liegezeit der Patienten, Aspiration oder das neurogene Lungenödem begünstigt werden. An kardialen Begleitsymptomen werden häufig ein systemischer Hypertonus und Arrhythmien beobachtet. Diese können zum einen durch die erhöhte Sympathikusaktivität im Rahmen der Stresssituation auftreten, zum anderen auch durch das entstehende Hirnödem oder im Rahmen einer Hirnstammischämie bedingt sein. Durch den bei

einer SAB entstehenden erhöhten Hirndruck kommt es kompensatorisch häufig zu einem Salzverlustsyndrom, was eine Störung des Elektrolythaushaltes mit sich zieht. Oft entsteht eine solche Elektrolytentgleisung auch im Rahmen einer durch den Gefäßspasmus bedingten Thalamusschädigung. Komplikationen, die mit einer Nieren- oder Leberschädigung einhergehen, sind eher selten und werden nach einer SAB meist nur im Zusammenhang mit einer Sepsis beobachtet.

2.2.6. Diagnostik einer SAB

Zum Nachweis von Blut im Subarachnoidalraum stehen mehrere Möglichkeiten zur Verfügung. Neben bildgebenden Verfahren wie z.B. der Computertomographie und der Magnetresonanztomographie können auch invasive Verfahren wie eine intrakranielle Angiographie oder eine Lumbalpunktion zur Diagnose führen. Wegen der hohen Verfügbarkeit und kurzen Untersuchungszeit wird in erster Linie eine Computertomographie durchgeführt. Diese besitzt mit ca. 95% eine sehr hohe Sensitivität für den Nachweis von frischem Blut und kann einen ersten Hinweis auf die Lokalisation eines rupturierten Aneurysmas geben. Dabei stellt sich frisches Blut hyperdens in den basalen Zisternen und den Gehirnwindungen dar. So spricht Blut, dass sich hauptsächlich im vorderen Interhemisphärenspalt befindet für ein Aneurysma der A. communicans anterior, und Blut in der sylvischen Fissur für ein Aneurysma der ACM (Abb. 9).



Abbildung 9: CT einer ausgeprägten SAB mit Nachweis von Blut in den basalen Zisternen, der sylvischen Fissur und dem vorderen Interhemisphärenspalt.

Die Sensitivität der CT sinkt allerdings mit zunehmendem Alter der Blutung, sie beträgt nach 14 Tagen nur noch 30% und geht nach 3 Wochen sogar gegen Null (126). Zeigt sich die CT als unauffällig und besteht weiterhin der klinische Verdacht einer SAB, sollte eine Lumbalpunktion erfolgen. Bei einer SAB nimmt im Vergleich zur artifiziellen Blutbeimengung durch die Punktion die rote Verfärbung des Liquors beim Abtropfen nicht ab.

Neuere Studien zeigen, dass auch die MRT in der Akutdiagnostik einer SAB diese nachweisen kann. Durch flüssigkeitsunterdrückte Sequenzen wie der FLAIR-Sequenz (Fluid Attenuated Inversion Recovery) zeigt sich Liquor hypo- bis isointens, während es durch die Blutbeimengung einer SAB zu einer Signalsteigerung kommt (Abb. 10). Dadurch zeigt die MRT gerade in der Erkennung von geringgradigen Subarachnoidalblutungen mit kleinen Blutanteilen eine höhere Sensitivität als die CT und sollte bei unauffälliger CT oder Kontraindikation einer Lumbalpunktion durchgeführt werden (20). Des Weiteren ist die MRT der CT auch überlegen, wenn es darum geht eine SAB im subakuten oder chronischen Stadium nachzuweisen.

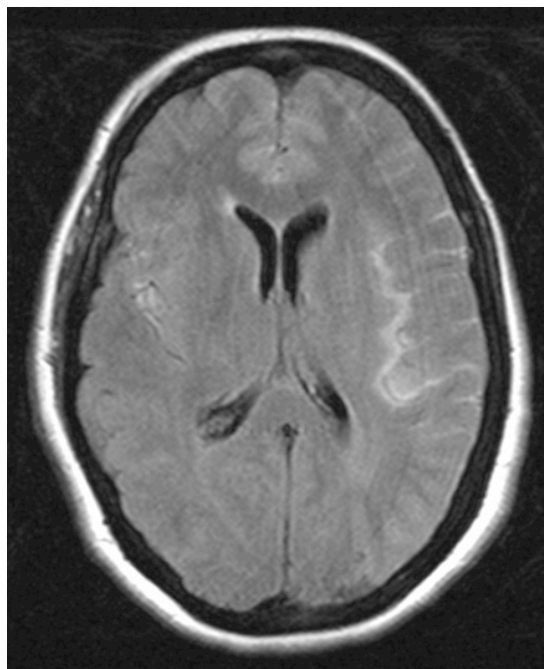


Abbildung 10: FLAIR-Sequenz einer Magnetresonanztomographie mit hyperintensivem Blut in den Hirnwindungen der Inselregion links im Rahmen einer SAB.

Wird der Nachweis von Blut im Subarachnoidalraum durch die CT, MRT oder LP bestätigt, sollte eine intrakranielle Gefäßdarstellung erfolgen. Um die Blutungsquelle bzw. die Lokalisation des Aneurysmas und seine Ausdehnung genau bestimmen zu können, sollte dies

mittels digitaler Subtraktionsangiographie (DSA) geschehen. Ebenfalls zur Diagnosesicherung werden heutzutage auch die CT-Angiographie und die MR-Angiographie verwendet.

2.3. Bildgebung von intrakraniellen Aneurysmen

Die drei bildgebenden Verfahren, die am häufigsten Anwendung zur Darstellung von intrakraniellen Aneurysmen finden, sind die digitale Subtraktionsangiographie, die MR-Angiographie (MRA) und die CT-Angiographie (CTA).

2.3.1. Digitale Subtraktionsangiographie (DSA)

Wird die Diagnose einer SAB gestellt ist eine 4-Gefäßangiographie aufgrund ihrer sehr guten Auflösung die Methode der Wahl. So kann die Lokalisation des Aneurysmas und dessen anatomischen Charakteristiken genauestens bestimmt werden. Oft findet man bei der DSA zusätzlich noch weitere, unrupturierte Aneurysmen. Wichtig für die Planung der weiteren Therapie ist die genaue Darstellung und Einschätzung nicht nur der intra- sondern auch der extrakraniellen Gefäße und möglichen Kollateralkreisläufe. Voraussetzung für eine erfolgreiche Intervention ist die Darstellung des aneurysmatragenden Gefäßes sowie des Aneurysmahalses aus unterschiedlichen Blickwinkeln (Abb. 11 und 12).

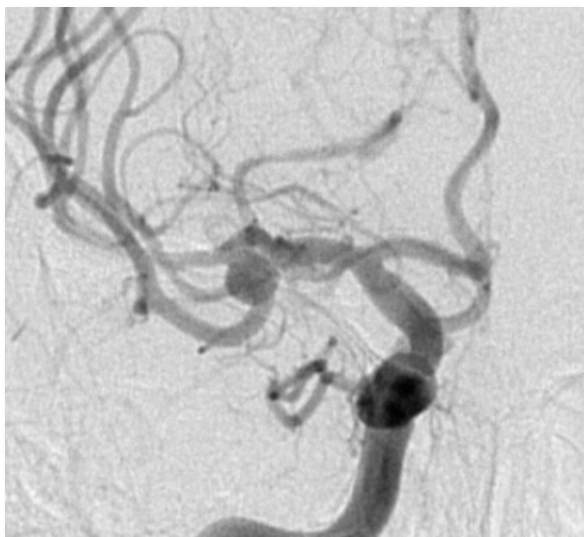


Abbildung 11: DSA eines Bifurkationsaneurysmas der rechten ACM.

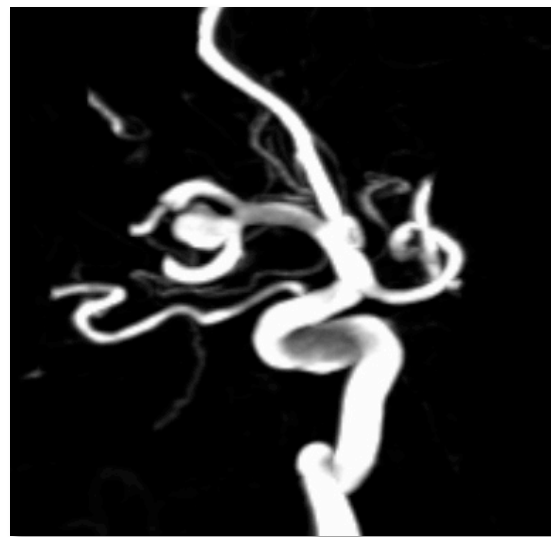


Abbildung 12: 3-D Rekonstruktion einer Rotationsangiographie des gleichen Aneurysmas.

Die Risiken bei einer konventionellen Angiographie sind für den Patienten sehr gering, jedoch nicht zu vernachlässigen. Neben Hämatomen und der Ausbildung eines Aneurysma spurium an der Punktionsstelle in der Leiste des Patienten kann das verwendete Kontrastmittel, wenn auch selten, zu Nierenschädigungen und allergischen Reaktionen

führen. Ebenfalls selten kann es bei der Angiographie zu einem Schlaganfall kommen. Insgesamt beträgt die Mortalitätsrate jedoch unter 1% und das Auftreten eines bleibenden neurologischen Defizites ca. 0,5%, so dass die zerebrale Katheterangiographie eine risikoarme Untersuchung bleibt (24).

2.3.2. MR-Angiographie (MRA)

Zum Nachweis von Aneurysmen stehen bei der MRT mehrere Untersuchungstechniken zur Verfügung. Die „Time-of-flight-Angiographie“ (TOF-MRA) erfolgt ohne die Gabe von Kontrastmittel und wird durch die rasche Abfolge von Einzelimpulsen erzeugt. Stationäre, sich nicht bewegende anatomische Strukturen werden zunehmend gesättigt und haben eine geringere Magnetisierung als strömendes Blut. Somit werden die Blutgefäße durch frische ungesättigte Spins als eine Signalsteigerung dargestellt (Abb. 13 und 14). Die Phasenkontrast-MRA beruht ebenfalls auf dem Kontrastunterschied zwischen fließendem Blut und dem umgebenden stationären Gewebe und erfordert nicht die Gabe von Kontrastmittel. Zur Darstellung intrakranieller Aneurysmen konnte sie sich bisher jedoch nicht durchsetzen (89).

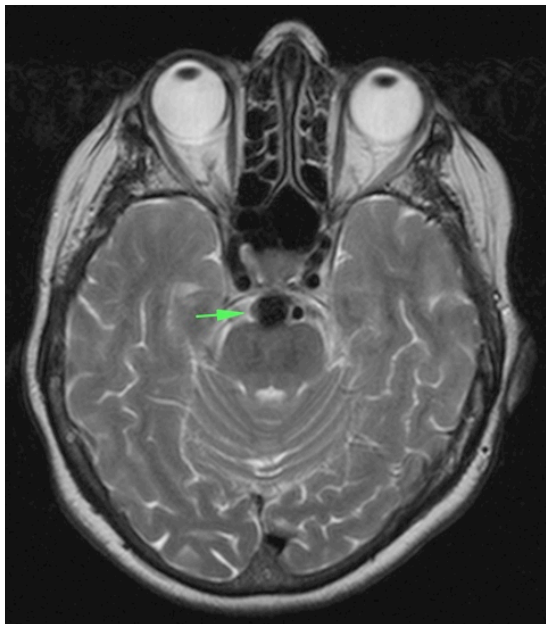


Abbildung 13: T2-gewichtete MRT eines Aneurysmas des mittleren Abschnittes der A. basilaris.



Abbildung 14: TOF-MRA des gleichen Patienten mit Darstellung des Basilarisaneurysmas.

Eine besonders gute Gefäßdarstellung wird bei der kontrastmittelunterstützten MRA durch die Gabe eines Kontrastmittels wie z.B. Gadolinium erreicht. Diese beruht auf dem Prinzip, dass schnelle 3-D-Gradientenechosequenzen an definierten Positionen vor und nach Kontrastmittelgabe durchgeführt werden. Nach anschließender Subtraktion des umliegenden

Gewebes erhält man am Ende eine 3 dimensionale Darstellung des Gefäßsystems. Sie bietet ebenfalls den Vorteil, dass Anteile der extrakraniellen Gefäße mitabgebildet werden und für eine spätere endovaskuläre Therapie Verwendung finden. Die MRA ist eine risikoarme und schnell durchzuführende, nicht invasive Untersuchung. Durch die zunehmende Verfügbarkeit von hochauflösenden Geräten können Aneurysmen > 3 mm mit einer Sensitivität von 74-98% dargestellt werden, sodass sich die MRA besonders gut zum Screening von unrupturierten Aneurysmen bei Risikopatienten eignet (11, 130).

2.3.3. CT-Angiographie (CTA)

Mittels intravenöser Gabe von jodhaltigem Kontrastmittel können intrakranielle Aneurysmen auch in der CTA durch eine Dichteanhebung der Gefäße dargestellt werden. Die CTA besitzt ebenfalls eine große Sensitivität für Aneurysmen > 3 mm, jedoch eine eingeschränkte Sensitivität für kleine Aneurysmen < 3 mm. Zusätzlich stellen Aneurysmen die in der Nähe eines Knochens lokalisiert sind wie der Karotisendabschnitt der ACI oder bei ausgeprägten Gefäßüberschneidungen z.B. an der Bifurkationsstelle der ACM ein Problem für die CTA dar. Infolge von Artefakten sind Aneurysmen an solchen Stellen in der CTA nur eingeschränkt beurteilbar. Im Falle einer symptomatischen SAB ist die Durchführung einer CT-Untersuchung sinnvoll, da zum einen der Nachweis von Blut im Subarachnoidalraum gestellt werden kann, zum anderen Komplikationen einer SAB frühzeitig erkannt werden können und mittels CTA schnell ein Gefäßüberblick vorhanden ist bei dem ein intrakranielles Aneurysma nachgewiesen werden kann (Abb. 15).

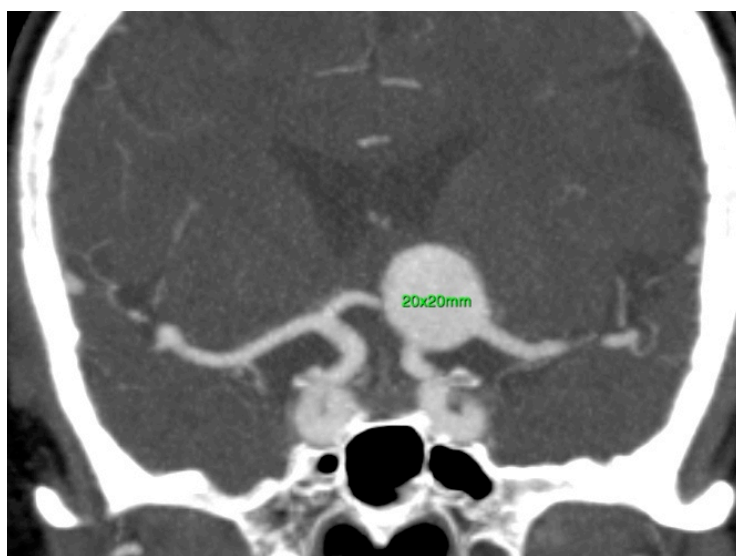


Abbildung 15: Darstellung eines großen Aneurysmas im linken Karotisendabschnitt in der CTA

2.4. Therapie von intrakraniellen Aneurysmen

Prinzipiell gilt es, rupturierte intrakranielle Aneurysmen wegen ihrer hohen Blutungsrezidiv-Gefahr und den oben geschilderten Komplikationen so schnell wie möglich zu verschließen. Grundlegend gilt das gleiche Behandlungsprinzip auch für unrupturierte Aneurysmen. Hier wird der Verschluss als präventive Maßnahme durchgeführt und soll die Erstruktur so sicher wie möglich verhindern. Aus den ISUIA-Studien geht hervor, dass das Rupturrisiko von intrakraniellen Aneurysmen abhängig von deren Größe, Lokalisation und Form ist (131, 132). Eine 2012 veröffentlichte Studie aus Japan beobachtete den spontanen Verlauf von 6697 unrupturierten Aneurysmen und kam zu folgenden Ergebnissen: Kleine Aneurysmen mit einer Größe von <6 mm haben ein jährliches Rupturrisiko von 1,13%, während Riesenaneurysmen von >25 mm hingegen ein Rupturrisiko von mehr als 70% besitzen (123). Wichtig für die Therapieentscheidung ist somit die Abwägung zwischen dem Behandlungsrisiko und dem individuellen Rupturrisiko des Patienten. Zur Ausschaltung eines Aneurysmas stehen das neurochirurgische Clipping und die endovaskuläre Katheterintervention zur Verfügung.

2.4.1. Endovaskuläre und chirurgische Aneurysmathherapie im Vergleich

Die Behandlung intrakranieller Aneurysmen war jahrzehntelang Domäne der Neurochirurgie. Anfangs kam die endovaskuläre Therapie nur dann zum Einsatz, wenn wegen der Größe oder Lokalisation das Aneurysma nicht oder nur mit einem erhöhten Risiko operabel war. Typische Beispiele hierfür sind Aneurysmen des Basilariskopfes oder die intrakavernösen Aneurysmen der ACI. Durch das Voranschreiten der Technik und die zunehmende Erfahrung auf dem Gebiet der endovaskulären Therapie wird diese heutzutage als ernstzunehmende Alternative zum chirurgischen Clipping gesehen. Im letzten Jahrzehnt gab es viele Studien und Diskussionen über die Erfolgsraten beider Therapiemöglichkeiten sowohl von rupturierten als auch von unrupturierten Aneurysmen. Unter Berücksichtigung der prozedurassoziierten Mortalität, der Gefahr einer Nachblutung und dem Auftreten lebens einschränkender Behinderungen geht der aktuelle Trend eher in Richtung der endovaskulären Therapie.

Eine der ersten Studien, die das neurochirurgische Clipping mit dem endovaskulären Coiling verglichen hat, war die sogenannte ISAT-Studie, veröffentlicht in „The Lancet“ 2002 (83). In dieser randomisierten, prospektiven und international kontrollierten Studie, wurden Patienten mit einem rupturierten Aneurysma eingeschlossen, welches für beide Behandlungsmöglichkeiten geeignet war. Aus einem Patientenkollektiv von 9559 wurden letztendlich 2143 Patienten zufällig einer der beiden Behandlungsmöglichkeiten zugewiesen. Die Studie wurde nach einer Zwischenanalyse abgebrochen, als sich das Risiko für eine mögliche

Todesfolge oder signifikante Behinderung in der Coiling-Gruppe auf 23,7% und in der Clipping-Gruppe auf 30,6% belief. Im Jahre 2005 wurden die Ergebnisse der ISAT-Studie nochmals überarbeitet mit einem Risiko von 23,5% der endovaskulär und 30,9% der chirurgisch behandelten Patienten. Dies entspricht einer absoluten Risikoreduktion der endovaskulären Therapie von 7,4% innerhalb eines Jahres (84). Auch in späteren Jahren wurde der Überlebensvorteil nach neuroradiologischer Intervention bestätigt. Sogar nach 5 Jahren war der Unterschied der beiden Behandlungsmöglichkeiten noch wesentlich, obwohl nach endovaskulärem Coiling das Risiko für eine Rezidivblutung höher war als nach neurochirurgischem Clipping. Insgesamt ergab sich aus den erhobenen Daten mit einer Inzidenz von 0,16% pro Jahr ein sehr geringes Risikopotenzial für eine Rezidivblutung. Zudem zeigen die Langzeitergebnisse der ISAT-Studie im Jahre 2009 weiterhin ein reduziertes Mortalitätsrisiko in der endovaskulären Gruppe im Vergleich zur neurochirurgischen Gruppe (82).

Aus anderen Studien geht hervor, dass das neurochirurgische Clipping gerade wegen dem geringeren Risiko einer Rezidivblutung, einen besseren Langzeitschutz vor einer SAB bietet und somit eher bei jüngeren Patienten mit längerer Lebenserwartung, Anwendung finden sollte (80).

Zugleich zeigte eine weitere Studie, welche sich mit der Mortalitäts- und Komplikationsrate von elektiv behandelten, unrupturierten Aneurysmen mittels Coiling und Clipping befasste, dass sowohl die Sterblichkeitsrate als auch die Komplikationen (z.B. perioperative Blutungen, akute Ischämien, Epilepsie usw.) nach chirurgischem Clipping häufiger als nach endovaskulärem Coiling sind (2).

Die sogenannte BRAT-Studie (Barrow-Ruptured-Aneurysm-Trail) ist die aktuellste Studie zu diesem Thema und bestätigte ebenfalls die Überlegenheit des endovaskulären Coiling gegenüber dem neurochirurgischen Clipping bei rupturierten intrakraniellen Aneurysmen. Zusätzlich zeigte diese Studie ein geringeres Risiko einer Rezidivblutung nach Coiling als nach Clipping, was auf den Fortschritt der endovaskulären Materialien seit der ISAT-Studie zurückzuführen ist (79).

Mit dem weiteren Fortschreiten der endovaskulären Therapiemöglichkeiten von intrakraniellen Aneurysmen durch neuentwickelte Coil- oder Stentsysteme wird die Tendenz zur interventionellen neuroradiologischen Therapie weiterhin zunehmen. Trotz dieses Wandels gibt es weiterhin Situationen, in denen das neurochirurgische Clipping die bessere

Therapieoption darstellt. Vor allem kleine Aneurysmen oder solche mit einer ungünstigen Geometrie stellen eine endovaskuläre Herausforderung dar. Aus diesen Gründen ist es heutzutage wichtig, dass die Entscheidung über eine optimale Aneurysmathherapie im Konsens zwischen Neurochirurgen und Neuroradiologen gefällt werden sollte. Somit ist es empfehlenswert, intrakranielle Aneurysmen heutzutage nur an Kliniken zu behandeln, in welchen beide Optionen zur Verfügung stehen. Letztendlich muss jeder Patient individuell evaluiert werden, um für ihn ein Therapiekonzept mit den bestmöglichen Aussichten festzulegen.

2.4.2. Chirurgische Aneurysmathherapie

Das Prinzip der Aneurysmaoperation besteht darin, den Aneurysmahals durch einen Gefäßclip vollständig zu verschließen und damit den Aneurysmasack vom Blutstrom unter Erhalt des Trägergefäßes zu isolieren. 1938 wurde das erste Aneurysma unter Erhalt des Trägergefäßes von Dandy geklippt. Davor, sowie heute noch in seltenen Fällen, bestand die Therapie aus dem sogenannten „Trapping“, darunter versteht man die Ligation des Trägergefäßes vor und nach dem Aneurysma. Um das Risiko einer Rezidivblutung nach stattgefundenener Aneurysmaruptur zu verringern, wird in manchen Fällen die Rupturstelle zusätzlich mit Muskeln oder Baumwollwatte umhüllt. Dies bezeichnet man als sogenanntes „Wrapping“. Durch die Weiterentwicklung der Aneurysmaclips und die Einführung des Operationsmikroskops konnte das Clipping zu einer erfolgreichen Methode etabliert werden. In Abhängigkeit von der Aneurysmalokalisation hat das neurochirurgische Clipping trotzdem noch eine Morbiditätsrate von 10,9% und eine Mortalitätsrate von 2,6% (97). Dabei werden die besten Ergebnisse bei Operationen im vorderen Stromgebiet verzeichnet.

2.4.3. Endovaskuläre Aneurysmathherapie

2.4.3.1. Historie

Die ersten Angiographien wurden bereits Ende des 19. Jahrhunderts durchgeführt, damals wurde das zu punktierende Gefäß noch operativ freigelegt. 1953 publizierte Seldinger eine neue Methode, indem er mittels einer Punktionskanüle und einem Draht den Katheter in ein Gefäß einbrachte. Mit dieser minimalinvasiven perkutanen Kathetertechnik setzte Seldinger einen Meilenstein, der bis heute die angiographische Standardmethode darstellt (62). Die erste PTA (perkutane transluminale Angioplastie) wurde im Jahre 1964 von Charles Dotter mittels eines Dilatationskatheters durchgeführt (26). Die Modifikation dieser Technik fand 1974 mit der Einführung des ersten Ballonkatheters durch Andreas Grüntzig statt (47). Kurze Zeit

später wurden ablösbare Ballons zum ersten mal von Serbinenko verwendet, um intrakranielle Aneurysmen zu okkludieren (114). Dies war der Beginn einer neuen Disziplin, der interventionellen Neuroradiologie. Problematisch an den Ballons war zum einen ihre limitierte Größe und Konfiguration, zum anderen ihre Schrumpfungseigenschaft, was zu einer Reperfusion des Aneurysmas führte. Aufgrund der hohen Komplikationsrate fand diese Euphorie schnell ein Ende, so dass die Methode nur noch bei inoperablen Aneurysmen Anwendung fand. Abgelöst wurden die Ballons von den 1991 eingeführten Guglielmi-Detachable-Coils (GDC). Entwickelt von dem Neurochirurgen Guido Guglielmi, leitete dieser eine neue Epoche der endovaskulären Therapie ein (48, 49). Auf die unterschiedlichen endovaskulären Behandlungsmöglichkeiten von intrakraniellen Aneurysmen wird im folgenden Abschnitt näher eingegangen.

2.4.3.2. Platinspiralen (Coils)

Unter sogenannten Coils versteht man Platinspiralen unterschiedlicher Größen und mit unterschiedlichem Formgedächtnis, welche in das Aneurysma eingebracht werden und durch ihre Thrombogenität das Aneurysma verschließen sollen. Bei den GDC-Coils ist die Platinspirale über eine bestimmte Lötstelle fest mit dem Trägerdraht verbunden und kann durch das Anlegen von Gleichstrom gezielt elektrolytisch abgelöst werden (48, 49). Um eine gezielte Platzierung der Spiralen im Aneurysma unter Durchleuchtungskontrolle zu gewährleisten, wird der Eingriff zur Vermeidung von Patientenbewegungen unter Vollnarkose durchgeführt (Abb. 16 und 17).



Abbildung 16: Sakkuläres Mediabifurkationsaneurysma der rechten ACM in der DSA.

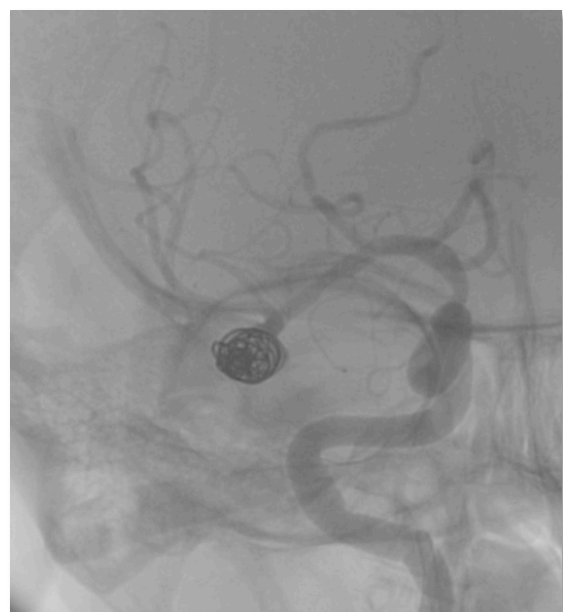


Abbildung 17: Z.n. Coiling des Aneurysmas ohne Nachweis einer Restperfusion in der Durchleuchtung.

Neben elektrolytisch ablösbaren Coils werden heutzutage auch noch mechanisch, hydraulisch oder thermisch ablösbare Coils verwendet. Ziel ist letztendlich, die Gefäßaussackung so dicht mit Coils zu packen, das sie sich bei der angiographischen Kontrolle nicht mehr mit Kontrastmittel füllt. Um dies zu erreichen, wurden spezielle 3D-Coils entwickelt, welche als Rahmen- oder Framing-Coils dienen. Mit den sogenannten Füllungscoils (2D-Coils) werden die Aneurysmen in der Regel gepackt (Abb. 18). Über eine Veränderung der Hämodynamik führen die Platinspiralen zu einer Stagnation des Blutes und somit zu einer Thrombosierung des Aneurysmas. Zur Vermeidung eines Gefäßverschlusses und von thrombembolischen Komplikationen ist es wichtig, darauf zu achten, dass keine Coilschlingen aus dem Aneurysmahals in das Trägergefäß hineinragen. Insgesamt kann durch das Coiling eine Packungsdichte von 20-30% des Aneurysmavolumens durch die Platinspiralen erreicht werden (101). Für das Coiling am besten geeignet sind Aneurysmen, die im Vergleich zu ihrem Aneurysmafundus einen schmalen Aneurysmahals besitzen. Somit wird das Risiko einer Protrusion von Coilschlingen in das Trägergefäß so gering wie möglich gehalten.

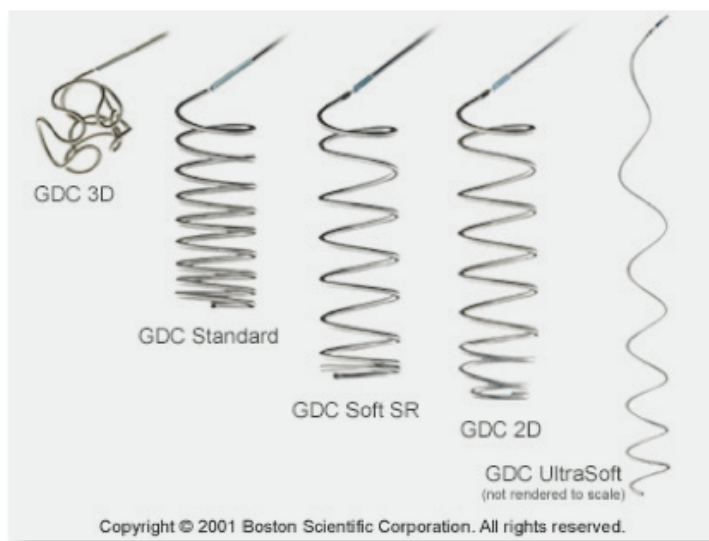


Abbildung 18: Übersicht verschiedener GDC-Coils.

Die Komplikationsraten des Coilings schwanken in unterschiedlichen Studien, die Morbidität liegt zwischen 1,1% und 8,9% und die Mortalität zwischen 0,9% und 3,5%. Das Auftreten von thrombembolischen Ereignissen wird mit 4,4% - 13,1% beschrieben. Eine Aneurysmaruptur tritt meistens beim Sondieren des Aneurysmas mit dem Mikrodraht oder bei der Coilplatzierung auf, in 2,3%-8,8% der Fälle bei bereits rupturierten Aneurysmen und in ca. 2% bei asymptomatischen Aneurysmen (101). Ergebnisse aus einer 2009 publizierte Langzeitstudie von Gallas et al. zeigen eine komplette Okklusion in 70,5%, eine subtotale Okklusion in 24,3% und eine inkomplette Okklusion in 1,9% (41). Ein weiteres Hauptproblem des Coilings stellt die Rekanalisation des Aneurysmas dar, welche in der Regel

durch ein zu lockeres „Packing“ oder eine mit der Zeit zunehmende Kompaktierung der Coils entsteht. Deshalb sind regelmäßige Kontrollangiographien wichtig, um eine Rekanalisation frühzeitig zu erkennen und gegebenenfalls durch das Einbringen weiterer Coils zu beheben (73). Die Weiterentwicklung der puren Platinspiralen sind Coils mit unterschiedlichen Oberflächenbeschichtungen (Bioaktive Coils und Hydrogelcoils), welche durch ihre verbesserte Thrombogenität die Rekanalisierungsrate weiter minimieren sollen. Die bisherigen Vergleiche haben allerdings noch keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Morbidität, Mortalität und Okklusionsraten bzw. Rekanalisierung gezeigt (101).

Eine weiterhin bestehende Herausforderung ist die endovaskuläre Versorgung von breitbasigen Aneurysmen mit Coils. Da die Gefahr einer Coilprotrusion in das Trägergefäß gerade bei einem breiten Aneurysmhals besonders hoch ist, gibt es heutzutage verschiedene Techniken um dieses Problem zu beheben.

2.4.3.3. Remodelling-Technik

Erstmals wurde diese Technik 1994 von Moret et al. beschrieben (85). Dabei handelt es sich um den kombinierten Einsatz eines Ballons der über den breiten Aneurysmahals gelegt wird, während über einen am Ballon vorbeigeführten Mikrokatheter gleichzeitig Coils im Aneurysma platziert werden. Die Coils werden jedoch erst dann freigesetzt, wenn sie nach Deflation des Ballons eine stabile Position im Aneurysma haben. Ist dies nicht der Fall, müssen sie unter Inflation erneut positioniert werden. Die wiederholten, temporären Gefäßverschlüsse und das Navigieren mit zwei Mikrokathetern gleichzeitig lassen vermuten, dass diese Technik anfälliger für postinterventionelle Ischämien ist. In einer Studie von Layton et al. konnte allerdings gezeigt werden, dass die Häufigkeit von symptomatischen thrombembolischen Ereignissen nicht signifikant erhöht war (72). Es besteht jedoch die Gefahr, dass durch das verstärkte Widerlager des Ballons die Aneurysmen leichter rupturieren können. Bei angemessener Anwendung stellt die Remodelling-Technik, gerade bei breitbasigen Aneurysmen, eine gute Alternative dar.

2.4.3.4. Flüssige Embolisation mit Onyx

Vom Prinzip genau wie bei der Remodelling-Technik wird das Aneurysma anstelle von Coils bei dieser Methode mit einer Flüssigkeit verschlossen, welche nach Applikation im Aneurysma aushärtet. Ursprünglich wurde Onyx für die Behandlung von Angiomen entwickelt. Der Ballon dient bei dieser Methode weniger der Modellierung, sondern vielmehr dem Schutz des Trägergefäßes vor dem Embolisat. Insgesamt ist die Anzahl der mit Onyx

behandelten Aneurysmen noch gering, einzelne Studien konnten jedoch schon zeigen, dass die Ergebnisse mit denen von herkömmlichen endovaskulären Behandlungsmöglichkeiten mithalten können (96).

2.4.3.5. Stents zur Therapie von intrakraniellen Aneurysmen.

Den Anstoß zur Entwicklung von endovaskulären Gefäßprothesen aus Metall gab ebenfalls Charles Dotter 1969 wenige Jahre nach der ersten PTA. Er führte die ersten Tierversuche mit Federspiralen aus Stahl zur Offenhaltung von Gefäßen durch (27). In den 80er-Jahren wurde die Stententwicklung durch die Verwendung einer neuen Legierung aus Nickel und Titan revolutioniert. Diese bis heute verwendeten Nitinol-Stents zeichnen sich durch ihre temperaturabhängige Verformbarkeit und ein sogenanntes „thermisches Gedächtnis“ aus (25). Werden diese Stents in den Körper eingebracht, entfalten sie sich entsprechend ihrer ursprünglichen Form und legen sich von intraluminal der Gefäßwand an, man spricht von sogenannten selbstexpandierenden Stents. Die andere Möglichkeit, einen Stent an Ort und Stelle zu bringen, ist mittels eines Ballons. Dabei ist der Stent auf dem Ballon vormontiert und wird nach Inflation des Ballons aufgestellt und gleichzeitig abgesetzt. Anfang 1990 fanden die ersten Stents auch Anwendung in der Behandlung von neurovaskulären Erkrankungen. Feldman et al. berichteten 1996 über die erste Behandlung einer arteriosklerotisch bedingten Stenose der intrakraniellen ACI unter Verwendung eines Coronarstents (30). Diese aus der Kardiologie stammenden Stents zeigten sich jedoch nur bedingt erfolgreich. Aufgrund des kurvigen Verlaufes der ACI wurde schnell klar, dass für die Verwendung von intrakraniellen Stents ein höheres Maß an Flexibilität erforderlich ist. Deshalb kommen heutzutage für den intrakraniellen Gebrauch in den meisten Fällen die selbstexpandierenden Stents zur Anwendung. Das erste mittels Stent behandelte intrakranielle Aneurysma war ein rupturiertes, breitbasiges Aneurysma der A. basilaris und wurde 1997 von Higashida et al. behandelt (54). Nach Überbrückung des Aneurysmahalses wurde dieses erneut sondiert und mit GDC-Coils verschlossen. Kurze Zeit später wurde erstmalig ein Stent alleine zur Behandlung eines rupturierten, fusiformen Aneurysmas der A. cerebri posterior verwendet (12).

In den letzten Jahren hat sich gezeigt, dass Stents besonders in der Behandlung von breitbasigen und fusiformen Aneurysmen sehr gut geeignet sind. In Abhängigkeit vom Stentdesign kommen unterschiedliche therapeutische Ansätze zum Einsatz welche nachfolgend näher erläutert werden.

2.4.3.5.1. Stentassistiertes Coiling

Bei diesem Verfahren werden vor allem Stents verwendet, die ein weites Maschensystem und dünne Streben besitzen. Der Stent wird zuerst über dem Aneurysmahals platziert, danach sondiert man das Aneurysmalumen durch die Stentmaschen mit einem Mikrokatheter und kann über diesen die Coils platzieren. Durch seine Aufstellkraft hält der Stent das Trägergefäß offen und verhindert eine Protrusion des Coilmaterials. Während der Sondierung der Stentmaschen ist darauf zu achten, dass nicht ruckartig in das Aneurysmalumen vorgestoßen wird, sonst kann es leicht zu einer Perforation des Aneurysmas kommen. Aufgrund der Thrombogenität des Stents müssen die Patienten in der Regel mit Thrombozytenaggregationshemmer (100 mg Aspirin und 75 mg Clopidogrel) zur Antikoagulation 3 Tage vor dem Eingriff vorbehandelt werden (101). Aus aktuellen Studien geht hervor, dass Patienten mit einer akuten SAB, trotz fehlender Antikoagulation ebenfalls erfolgreich mittels stentassistentem Coiling versorgt werden können. In diesem Fall kann eine kurzfristige Aufsättigung mit 600 mg Clopidogrel kurz vor dem Eingriff durchgeführt werden (4). Zur Vermeidung einer Stentthrombose wird die Thrombozytenaggregationshemmung in der Regel solange durchgeführt, bis die Endothelialisierung des Stents vollständig abgeschlossen ist. Da dieser Prozess von Patient zu Patient unterschiedlich lange dauert, wird die Therapie mit Clopidogrel für 6-12 Monate empfohlen. Durch die Therapie mit



Abbildung 19: Schematische Darstellung des stentassistenten Coiling mit dem Solitaire™ der Firma eV3. Quelle: <http://www.ev3.net/neuro/intl/remodeling-devices/solitaire-ab.htm>;03.06.2013.

Thrombozytenaggregationshemmer wird zwar das Blutungsrisiko während und nach der Intervention erhöht. Studien konnten jedoch zeigen, dass das Auftreten von

periinterventionellen thrombembolischen Ereignissen sowie das Risiko für eine Stentthrombose reduziert wird (60, 77).

Eine Langzeitkomplikation bei der Verwendung von Stents, neben anderen von Fiorella et al. beobachtet, sind sekundäre Stenosen durch intimale Hyperplasie (33). Langzeitergebnisse zum stentassistierten Coiling gibt es derzeit noch nicht. Ein Beispiel für einen zum stentassistierten Coiling verwendeten Stent ist das Solitaire™ Neurovascular Remodeling Device der Firma Covidien/eV3 (Plymouth Minnesota, USA) (Abb. 19).

2.4.3.5.2. Flow Diverter

Unter einem sogenannten Flow Diverter versteht man einen Stent, der aufgrund seines Aufbaus nach dem Prinzip der Flussumleitung funktioniert. Besonders geeignet dafür sind Stents mit einem engen Maschensystem oder mit teilweise verschlossenen Poren, sogenannte ummantelte Stents. Die Entwicklung von Flow Divertern stellt zurzeit eines der jüngsten endovaskulären Behandlungskonzepte von intrakraniellen Aneurysmen dar.

Das Prinzip der ummantelten Stents besteht darin, das Aneurysma komplett vom Blutstrom zu isolieren und unmittelbar zu verschließen. Die Idee kommt ursprünglich aus der interventionellen Radiologie und der Behandlung von Aortenaneurysmen mit solchen Stents. Bislang haben diese Stents in der Therapie von neurovaskulären Erkrankungen jedoch noch keine durchgreifenden Ergebnisse gezeigt (71).

Flow Diverter mit einem engen Maschensystem hingegen, verändern die Strömungsverhältnisse des Blutes im Aneurysma. Somit kommt es nach einer gewissen Zeit zur Stase des Blutes mit nachfolgender Thrombosierung des Aneurysmas. Durch die Organisation dieses Thrombus im Sinne eines fibrotischen Umbaus wird das Aneurysma dann vom Blutstrom isoliert, bei gleichzeitigem Erhalt eines laminären Blutstromes im Trägergefäß. Die ersten Versuche, mittels eines Stents die Flussverhältnisse in Gefäßaussackungen zu beeinflussen, wurden von Geremia et al. 1994 durchgeführt (42). Nicht nur die Veränderung der Flussverhältnisse trägt zum Verschluss des Aneurysmas bei. Die Ausbildung einer endothelisierten Gewebsschicht aus glatten Muskelzellen und Fibroblasten entlang des Aneurysmahalses führt zu einer Rekonstruktion des ursprünglichen Gefäßes. Diese neue Innenbeschichtung des Stents bezeichnet man als Neointima. Die mittels Stent induzierte Thrombosierung eines intrakraniellen Aneurysmas stellt einen vielversprechenden therapeutischen Ansatz dar (94).

Die ersten beiden Flow Diverter, die zur Behandlung von intrakraniellen Aneurysmen zugelassen wurden, sind das „Pipeline Embolization Device“ (Covidien/eV3, Irvine, CA, USA) und der „SILK-Flow Diverter“ (Balt Extrusion, Montmorency, Frankreich). Diese eignen sich besonders für die Behandlung von breitbasigen, fusiformen Aneurysmen sowie für Dissektions- oder Riesenaneurysmen und für Aneurysmen, die dem Coiling nicht zugänglich sind. Solche Aneurysmen galten in den letzten Jahren noch als große Herausforderung für die interventionelle Neuroradiologie.

Pipeline Embolization Device (PED)

Vom PED gibt es mittlerweile schon die zweite überarbeitete Version. Das erste PED war ein zylindrisches Geflecht aus insgesamt 32 Drähten, wovon 16 aus Platin und 16 aus Edelstahl bestehen. Das überarbeitete PED besteht aus insgesamt 48 Drähten, wovon 25% aus Platin und 75% aus einer Legierung von Chrom und Kobalt bestehen. Zur besseren Sichtbarkeit besitzt das Device röntgendichte Marker an den Enden. Verfügbar ist das Device in 2,5-5 mm Durchmesser und 10-35 mm Länge. Nach Platzierung über dem Aneurysmahals schafft das PED eine Oberflächendeckung von 30-35% im Vergleich zu anderen intrakraniell verwendeten Stents wie z.B. dem Neuroform (Boston Scientific, Target, Fremont, CA, USA) mit 6,5 - 9,5%. Diese Oberflächendeckung des Aneurysmahalses bildet die Voraussetzung für die Aneurysmaokklusion durch eine Veränderung der Strömungsverhältnisse. In tierexperimentell induzierten Aneurysmen wiesen Kallmes et al. (15, 94) eine vollständige bis nahezu vollständige Okklusionsrate von 94% (17 von 18 Tieren) für die zweite Generation des PED im Vergleich zu 88% bei der ersten Generation des PED nach (Abb. 20). Zusätzlich wurde demonstriert, dass kleine vom Trägergefäß abgehende Arterien trotz des engen Maschensystems während des gesamten Beobachtungszeitraum durchgängig blieben (57, 58,

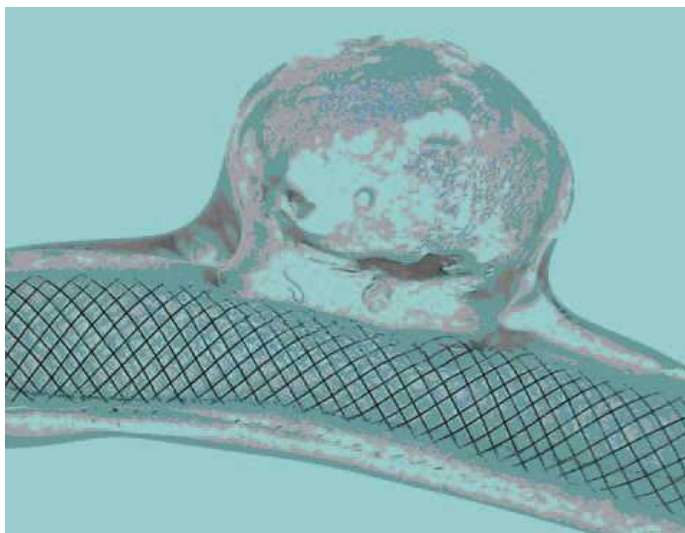


Abbildung 20: Seitliche Ansicht des PED mit Überdeckung des Halses eines Modellaneurysmas aus Referenz (57).

134). Im Jahre 2007 berichtete Fiorella et al. über den ersten erfolgreichen Einsatz des PED im Menschen und behandelte zwei Aneurysmen mit gutem Ergebnis (35).

Nachfolgende Studien konnten bis heute zeigen, dass das PED in der Behandlung von intrakraniellen Aneurysmen eine sichere Methode darstellt und gute Ergebnisse liefert (36, 120). Eine der ersten klinischen Studien mit Verwendung des PED wurde in Buenos Aires durchgeführt unter dem Namen „The Buenos Aires Experience“. Es wurden 53 Patienten mit insgesamt 63 Aneurysmen behandelt und nach 3, 6 und 12 Monaten angiographisch kontrolliert. Letztendlich ließ sich eine zunehmende Okklusionsrate im Verlauf der Kontrollangiographien von 53% nach 3 Monaten, 93% nach 6 Monaten und 95% nach 12 Monaten nachweisen. 8% der Aneurysmen zeigten unmittelbar nach der Intervention eine vollständige Okklusion wobei diese Aneurysmen alle kleiner als 10 mm waren. In dieser Studie wurde von keinen größeren Komplikationen berichtet (75). Nelson et al. veröffentlichte 2011 die sogenannte PITA-Studie, in der 31 Aneurysmen mit dem PED behandelt wurden. Zusätzlich wurden 16 Aneurysmen vorher noch mit Coils versorgt. Nach 6 Monaten zeigten sich von 30 angiographisch kontrollierten Aneurysmen 28 (93,3%) komplett verschlossen. Die einzigen Komplikationen, welche in dieser Studie bei zwei Patienten auftraten, waren Schlaganfälle während der Intervention. In der klinischen Nachuntersuchung wurden keine neurologischen Auffälligkeiten beschrieben (88). 2012 publizierte Fischer et al. Ergebnisse über die PED Erfahrungen der letzten zwei Jahre und beschrieb das Auftreten unterschiedlicher Komplikationen wie z.B. intrazerebrale Blutungen, Aneurysmarupturen und In-Stent-Stenosen (36). Die aktuellste Studie zum PED ist die sogenannte PUF's Studie (Pipeline Embolization Device for uncoilable and failed aneurysms). Die jüngst von der Herstellerfirma eV3 durchgeführte Studie evaluiert die Sicherheit und Leistungsfähigkeit des PED. Einschlusskriterien waren nicht rupturierte Aneurysmen der ACI mit einer Größe von ≥ 10 mm und eine Halsbreite von ≥ 4 mm. Im Durchschnitt wurde die Aneurysmagröße mit 18,8 mm und die Breite des Aneurysmahalses mit 8,8 mm angegeben. Von den Insgesamt 106 behandelten Aneurysmen zeigte sich in einer Kontrollangiographie nach 6 Monaten eine komplette Okklusion von 78 Aneurysmen (73,6%). 97,8 % der Devices konnten problemlos platziert werden. Komplikationen wie z.B. größere Schlaganfälle oder Todesfolge wurden mit 5,6 % angegeben (8).

Die Behandlung von intrakraniellen Aneurysmen mit einem Flow Diverter im Vergleich zum Coiling oder dem stentassistierten Coiling ist also ein Procedere, bei dem sich eine Aneurysmaokklusion erst nach mehreren Monaten einstellt. Somit eignen sich Flow Diverter eher für selektive Interventionen und die Behandlung von unrupturierten intrakraniellen Aneurysmen.

SILK Flow Diverter (SFD)

Dieser wird von der Firma Balt Extrusion aus Montmorency in Frankreich produziert und war der zweite in Europa zugelassene Flow Diverter neben dem PED (Abb. 21). Er ist selbstexpandierend und besteht ebenfalls aus 48 Drähten, welche allerdings aus einer Nickel-Titan Legierung, dem sogenannten Nitinol bestehen. Zur besseren Sichtbarkeit besitzt er zwei sinusförmig verlaufende röntgendichte Streben aus Platin. Erhältlich ist er in einem Durchmesser von 2-5 mm und einer Länge von 15-40 mm (15, 94).



Abbildung 21: Der SILK Flow Diverter mit seinen röntgendichten Streben aus Platin. Referenz (94).

Der SFD zeigte in seiner tierexperimentellen Phase ebenfalls gute Ergebnisse. Mehrere Exemplare wurden mit unterschiedlicher Porendichte getestet und man kam zu dem Entschluss, dass eine höhere Porendichte zu einer besseren Okklusionsrate der Aneurysmen führte. Aus Materialgründen geht eine höhere Porendichte mit einer Abnahme der optischen Dichte des Metallgeflechtes einher (107). Die verminderte Sichtbarkeit stellt bis heute noch einen kritischen Faktor in der Verwendung von Flow Divertern dar. In den ersten klinischen Studien des SFD, veröffentlicht von Byrne et al. kam es zu weniger befriedigenden Ergebnissen. Bei 21% der Patienten kam es zu Entfaltungsproblemen des Devices während der Platzierung und in Verbindung damit zu einer Stentthrombose bei 11% der Patienten. Insgesamt wurde eine Morbidität von 4% und eine Mortalität von 8% beschrieben (16). Eine Studie von Lubicz et al. lieferte ähnliche Erkenntnisse (74). Maimon et al. publizierte 2012 eine Studie über die bisher gesammelten Erfahrungen mit dem SFD. Alle Devices konnten in

dieser Studie problemlos entfaltet und abgesetzt werden, insgesamt zeigte sich eine Okklusionsrate von 83,3% der behandelten Aneurysmen. Das Auftreten von Komplikationen wurde der komplexen Aneurysmaform und der Aneurysmagröße von mehr als 15 mm zugeordnet (76).

Berge et al. haben 2012 eine retrospektive Studie veröffentlicht, in der mehrere französische Zentren ihre Aufzeichnungen über den Einsatz und die ein Jahresnachsorgeuntersuchung des SFD zur Verfügung stellten. Insgesamt wurden 65 Patienten mit 77 unrupturierten Aneurysmen behandelt. In den Kontrollangiographien nach 6 Monaten war bei 68% der behandelten Aneurysmen eine totale Okklusion feststellbar. Die Okklusionsrate nach 12 Monaten lag bei insgesamt 84,3% der Aneurysmen. Akute und subakute Komplikationen durch einen Verschluss des Trägergefäßes oder thrombembolische Ereignisse wurden bei 7,7% beobachtet. Dabei kam es bei 12,3% zu einer unvollständigen oder inkorrekten Platzierung des Stents. Spätkomplikationen wie z.B. ischämische Ereignisse oder eine verzögerte Aneurysmaruptur wurden bei 10,9% angegeben. Zusammenfassend ergab sich nach der 6-monatigen Kontrolluntersuchung eine anhaltende Morbidität von 7,8% und eine Mortalität von 3% (10).

Vorteile bei der Behandlung von Aneurysmen mit Flow Divertern ist die nicht mehr erforderliche Manipulation im Aneurysma selbst. Dadurch dass das Aneurysma nicht mehr mit einem Mikrokatheter sondiert werden muss, sinkt das periinterventionelle Risiko einer Aneurysmaruptur. Im Hinblick auf die Behandlung von Riesenaneurysmen verkürzt sich auch die Interventionszeit, wodurch die Strahlenbelastung des Patienten reduziert wird.

Nachteile bei der Verwendung von Flow Divertern ist die vorübergehende Antikoagulation zur Vermeidung einer Stentthrombose und von thrombembolischen Ereignissen. Dadurch wird die Verwendung für rupturierte Aneurysmen bei einer akuten SAB erschwert. Das enge Maschensystem dieser Stents erlaubt kein sekundäres Coiling des Aneurysmas, falls dieses nach einem gewissen Zeitraum noch nicht verschlossen sein sollte. Hinzu kommt die Tatsache, dass die Okklusion eines Aneurysmas bis zu mehreren Monaten dauern kann. Ein weiteres Problem, welches in mehreren Studien diskutiert wird, ist das Auftreten einer verzögerten Aneurysmaruptur nach erfolgreicher Versorgung mit einem Flow Diverter. Zur Entstehung einer Ruptur der Aneurysmawand gibt es derzeit unterschiedliche Theorien. Cebal et al. haben in einer Publikation von 2011 nachgewiesen, dass es nach der Platzierung eines Flow Divertern durch die Konfigurationsänderung und eine Widerstandserhöhung im

Trägergefäß zu einem erhöhten Druck im Aneurysma kommt. Diese plötzlich eintretende Veränderung der Flussverhältnisse im Aneurysma führte schließlich zu dessen Ruptur (17). Andere Autoren gehen davon aus, dass durch die Thrombusformation im Aneurysma eine entzündliche Reaktion mit autolytischem Prozess ausgelöst wird und somit die Aneurysmawand instabil wird. Beobachtet wurde dieses Geschehen meistens innerhalb der ersten 3 Monaten nach der Intervention und hauptsächlich bei großen und symptomatischen Aneurysmen (70). Hampton et al. berichtete von zwei Patienten mit postinterventionellen Komplikationen. Beim ersten Patient kam es wenige Tage nach Intervention zu einer letalen Aneurysmaruptur mit ausgeprägter SAB und Ventrikeleinbruch. Der zweite Patient stellte sich 3 Monate nach der Intervention mit ausgeprägter Gedächtnisstörung vor, die MRT ließ auf ein zunehmendes Aneurysmawachstum schließen (52). Von einem ähnlichen Fall berichtete Turowski et al. 2011, wobei eine Patientin nach erfolgreicher Behandlung eines Riesenaneurysmas mit initial sehr guter Flussreduktion am 20. postinterventionellen Tag eine SAB erlitt und verstarb. Rückblickend war die Aneurysmaruptur wahrscheinlich durch mehrere Faktoren bedingt, eine wichtige Rolle scheint jedoch der durch die plötzliche Blutstase im Aneurysma induzierte rote Thrombus gespielt zu haben. Die erhöhte Aktivität von proteolytischen Enzymen in einem roten Thrombus hat zur späteren Instabilität der Aneurysmawand beigetragen (122).

Insgesamt wächst durch den Einsatz von Flow Divertern das Spektrum der interventionellen Neuroradiologie und ermöglicht dadurch die Behandlung von Aneurysmen, die zuvor nur mit einem erhöhten interventionellen Risiko oder neurochirurgisch versorgt werden konnten. Wie sicher die Anwendung eines Flow Diverters wirklich ist, bleibt aufgrund der aktuellen Datenlage schwer zu beurteilen. Die Tatsache, dass bisher nur wenige dieser Devices dem europäischen Markt zugänglich sind und die bisherigen Vergleiche bezüglich der Aneurysmenmorphologie sehr heterogen sind machte eine Aussage zu diesem Thema schwierig. Größere Studien mit vergleichbaren Produkten werden notwendig sein, um die Anwendung von Flow Divertern in der interventionellen Neuroradiologie zunehmend zu etablieren.

2.5. Fragestellung und Zielsetzung

Die Subarachnoidalblutung (SAB) ist ein schwerwiegendes Krankheitsbild, welche mit einer hohen Morbidität und Mortalität einhergeht. Am häufigsten betroffen sind Personen im mittleren Lebensalter. Hauptsächlich verursacht wird sie durch die Ruptur eines intrakraniellen Aneurysmas. Wegen des oftmals schwerwiegenden Verlaufes einer SAB besteht die Indikation sowohl ein rupturiertes als auch ein unrupturiertes Aneurysma schnellstmöglich zu versorgen. Die endovaskulären Therapiemöglichkeiten stellen heutzutage einen festen Bestandteil in der Versorgung von intrakraniellen Aneurysmen dar. Etablierte Verfahren wie das Coiling mit oder ohne Remodelling-Technik sowie das stentassistierte Coiling machen die Versorgung einen großen Anteils intrakranieller Aneurysmen möglich. Dennoch gibt es Aneurysmen, bei deren Versorgung die herkömmlichen Methoden an ihre Grenzen stoßen oder mit einem erhöhten Komplikationsrisiko verbunden sind. Zur Behandlung solcher breitbasigen, fusiformen Aneurysmen sowie Blister-, Dissektions-, und Giantaneurysmen werden in jüngster Zeit Stent-Systeme mit einem engen Maschensystem, sogenannte Flow Diverter verwendet. Diese Devices funktionieren nach dem Prinzip der Flussumleitung und führen durch die Rekonstruktion der ursprünglichen Gefäßwand und die dadurch bedingten intraaneurysmalen Blutflussveränderungen über die Ausbildung eines Thrombus zur Okklusion des Aneurysmas. Trotz sicherer und effektiver Ergebnisse bezüglich der Okklusionsrate von intrakraniellen Aneurysmen bleibt der Einsatz dieser relativ jungen Devices durch das Fehlen von Langzeitergebnissen und das Auftreten verschiedener Komplikation limitiert.

Ziel dieser Studie war es im Rahmen der Zulassung von endovaskulären Stent-Systemen einen neuentwickelten FD-Prototyp (Admedes Schuessler GmbH, Pforzheim, DE) im Tierexperiment zu erproben. Dazu wurden insgesamt 37 Devices in 18 New Zealand White Rabbits mit Elastase-induzierten Aneurysmen implantiert.

Folgende Faktoren wurden evaluiert:

1. Navigierbarkeit des Führungssystems.
2. Positionierbarkeit, Entfaltung sowie Repositionierbarkeit des Devices.
3. Flexibilität des Devices und des Führungssystems.
4. Sichtbarkeit sowohl der Röntgenmarker als auch des Maschensystems unter herkömmlicher Durchleuchtung und mit Hilfe eines Mikro-CT.

5. Angiographische sowie histologische Aneurysmaokklusion nach 3 und 6 Monaten.
6. Offenheitsrate von überstenteten Gefäßabgängen der A. subclavia und Aorta abdominalis.
7. Deviceverschlüsse mit Hilfe eines Mikro-CT.
8. Ausbildung einer Neointima entlang der Stentstreben mit daraus resultierender Gefäßstenose.

3. Material und Methode

3.1. Tiermodell

Verwendet wurde das bereits von Kallmes et. al in Radiology 1999 vorgestellte Bifurkationsaneurysmenmodell an New Zealand white rabbits (3, 19).

Das Modell erlaubt es, Aneurysmen zu induzieren, die in ihrer Größe und Morphologie den intrakraniellen Aneurysmen des Menschen entsprechen. Der Truncus brachiocephalicus dieser Kaninchen besitzt einen Durchmesser von ca. drei bis fünf Millimeter und ist somit mit dem Kaliber menschlicher Hirnbasisarterien vergleichbar. Aufgrund der Tatsache, dass die Aneurysmen entlang der Biegung des Truncus brachiocephalicus induziert werden, sind sie ähnlichen Scherkräften ausgesetzt wie Bifurkationsaneurysmen, welche beim Menschen am häufigsten auftreten (39, 65-67, 69). Weiterhin sind die hämatologischen Eigenschaften wie z.B. arterieller Blutdruck und das Koagulationsverhalten der Kaninchen mit denen des Menschen zu vergleichen (78, 95, 118). Vorherige Aneurysmenmodelle, die darauf beruhten ein Seitenwandaneurysma zu induzieren, indem ein Venenpatch auf die A. carotis genäht wurde (3), zeigen sich im Vergleich zu dem von uns verwendeten Tiermodell eher nachteilhaft. Abgesehen von dem vermehrten chirurgischen Aufwand bei der Induktion der Aneurysmen, sind solche Seitenwandaneurysmen geringeren Scherkräften ausgesetzt als Bifurkationsaneurysmen und die Morphologie der Venenwand entspricht nicht der Wand einer Hirnarterie.

Das Tierexperiment wurde von der Ethikkommission der Universität des Saarlandes bewilligt.

3.2. Anästhesie

Die Narkose der Kaninchen erfolgte mit einem Gemisch aus Ketamin (Dosierung: 60 mg pro kg Körpergewicht) und Xylazin (Rompun 2%, Dosierung: 6 mg pro kg Körpergewicht), welches intramuskulär appliziert wurde. Die Wirkung einer solchen Narkose tritt nach ca. 10 Minuten ein und hielt für ca. 30-40 Minuten. Um die empfindliche Bindehaut der Kaninchen vor Austrocknung zu schützen wurde Bepanthen Augensalbe in die Augen appliziert. Nach Wirkungseintritt der Narkose bekam das Kaninchen eine Dauerverweilkanüle (Optiva 2, 22G, Durchmesser 0,9 mm) in eine Ohrvene gelegt, über welche das gleiche Gemisch aus Ketamin und Rompun, auf 10 ml NaCl 0,9% in einer dem Tier angepassten Flussrate verabreicht wurde (mittlere Flussraten 2,5 ml/h mit einer Standardabweichung von 1,2 ml). Die hohe Standardabweichung ist auf den unterschiedlichen Narkosebedarf der Tiere zurückzuführen.

3.3. Aneurysmainduktion

Zuerst wurde der Hals des Tieres auf der rechten Seite rasiert, mit Betaisodona-Lösung großflächig desinfiziert und danach das OP-Gebiet steril abgedeckt. Anschließend erfolgte die Hautinzision mit einem ca. 4 cm langen, in Längsrichtung verlaufenden Schnitt, rechts paramedian des Kehlkopfes. Nach Spaltung der Muskelfasziën wurde dann die rechte A. carotis communis dorsal des Musculus sternocleidomastoideus über eine Strecke von 3 cm freipräpariert (Abb. 22). Der freipräparierte Anteil des Gefäßes wurde im kranialen Abschnitt unmittelbar mit einem nichtresorbierbaren Mersilensfaden der Stärke 3-0 ligiert. Zusätzlich wurde der mediale sowie der kaudale Gefäßabschnitt mit jeweils einem weiteren Faden angeschlungen, wodurch die spätere Fixierung der Schleuse und die kaudale Gefäßligatur sichergestellt wurden. Die Arteriotomie erfolgte nun mit einer Mikroschere kaudal der Ligaturstelle, über diesen 2 mm großen fischmaulförmigen Schnitt wurde eine 5-F Gefäßschleuse (Cordis Endovascular Miami, Florida) führungsdrahtgestützt entgegen der Blutflussrichtung eingeführt (Abb. 23).

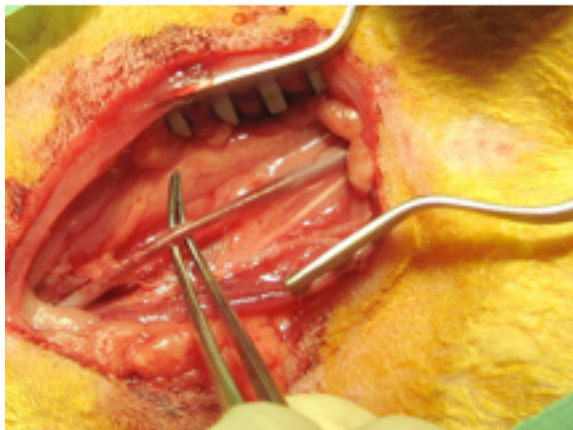


Abbildung 22: Freipräparierte A. carotis communis rechts.

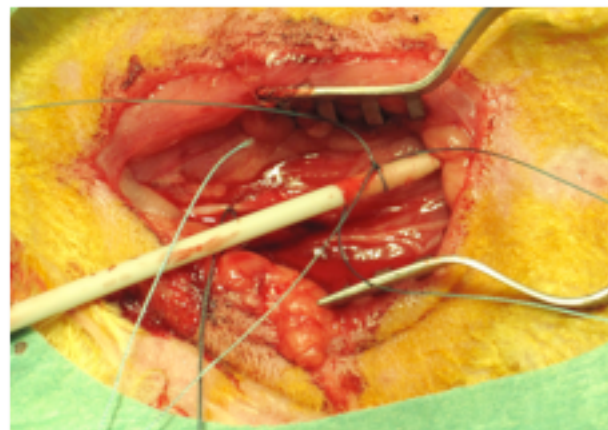


Abbildung 23: Kraniale Ligatur und die eingebrachte 5F Gefäßschleuse mit Fixierungsfaden sowie einen weiteren 3-0 Faden für die distale Gefäßligatur.

Über die liegende Schleuse führten wir eine Angiographie mit 2-3 ml jodhaltigem Kontrastmittel (Omnipaque 300, Nycomed Amersham, Princeton, NJ) zur genauen Darstellung des Abgangs der A. carotis communis durch (Abb. 24). Im Anschluss wurde ein 3F-Fogarty-Ballonkatheter (Edwards Lifesciences LLC, Irvine, CA) bis zum Abgang der rechten A. carotis communis aus dem Truncus brachiocephalicus über die Schleuse vorgeschoben.

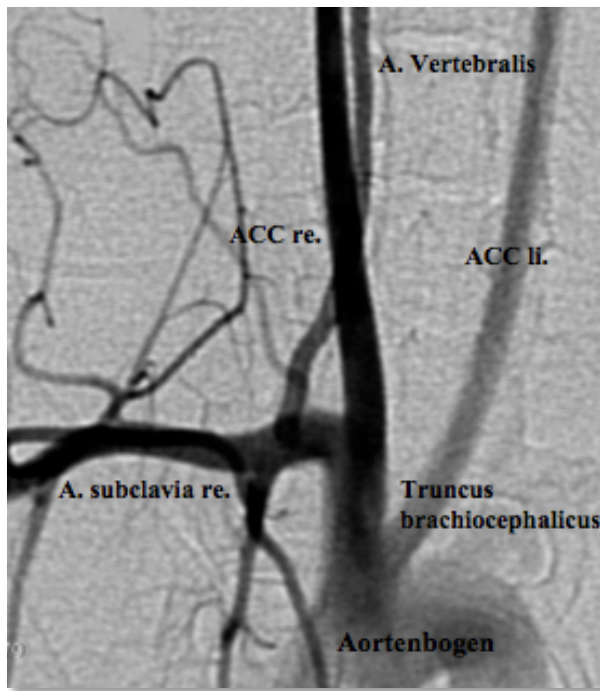


Abbildung 24: Arterielle DSA der retrograd angespritzten ACC.

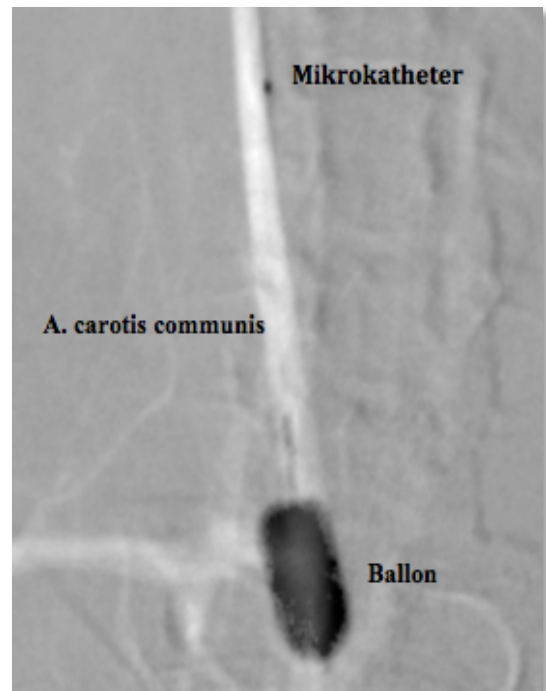


Abbildung 25: RSA zur Lagekontrolle des Ballonkatheters.

An dieser Stelle wird der Ballon mit einem 50/50 Gemisch aus NaCl 0,9% und Kontrastmittel geblockt, danach mittels digitaler Subtraktionsangiographie die Dichtigkeit des isolierten Gefäßabschnittes überprüft (Abb. 25). Zeigte sich kein Kontrastmittelverlust bei der Kontrolle, spritzten wir 100 U Schweine-Elastase (Worthington Biochemical, Lakewood, NJ) gelöst in einem 50/50 Gemisch aus NaCl 0,9% und Kontrastmittel über einen Mikrokatheter und aspirierten mehrmals, um eine gleichmäßige Verteilung der Elastase im Gefäßlumen zu gewährleisten. Hier verblieb die Elastase für 20 Minuten zur Einwirkung auf die Gefäßwand. (Abb. 26).

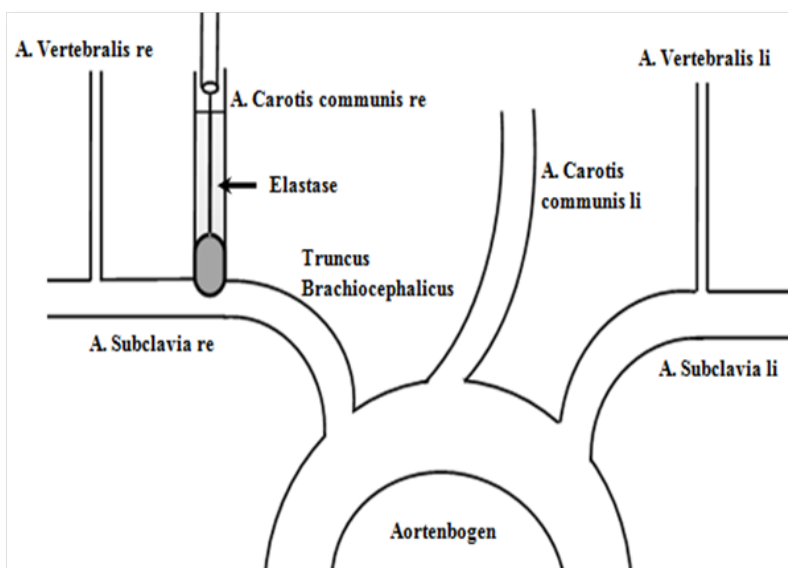


Abbildung 26: Skizze der supraaortalen Gefäße während der Aneurysmainduktion.

Nach Ende der Inkubationszeit wurde das Elastase-Kontrastmittelgemisch aspiriert, der Ballonkatheter entblockt und gemeinsam mit dem Mikrokatheter aus der Schleuse entfernt. Danach erfolgte, nach Entfernung der 5F Gefäßschleuse, die Ligatur des Gefäßes mit dem mittleren Mersilenfaden proximal der Arteriotomie. Der kaudale Faden wurde nun etwas in Richtung des Abgangs der A. carotis communis verschoben und das Gefäß an dieser Stelle legiert, so dass ein sackförmiges Aneurysma entstand (Abb. 27 und 28). Auf die Höhe der Ligation bei elastase-induzierten Aneurysmen ist besonders zu achten, weil mit ihr die Größe und das Volumen der entstehenden Aneurysmen variieren können (23).

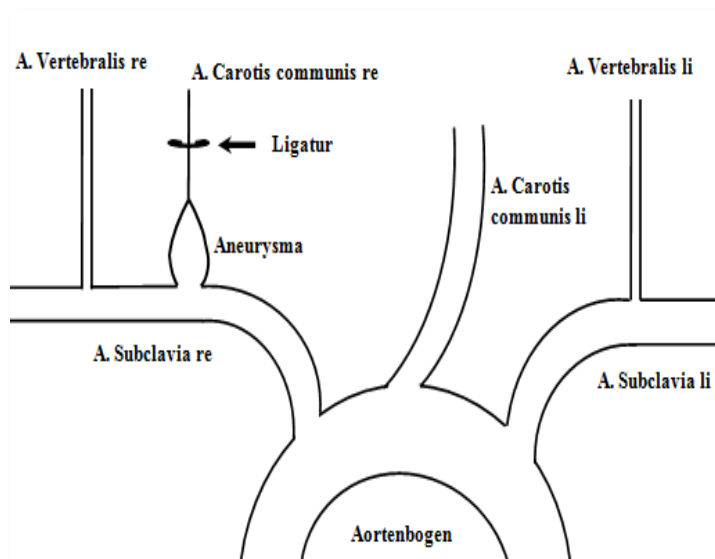


Abbildung 27: Skizze der supraaortalen Gefäße mit induziertem Aneurysma.

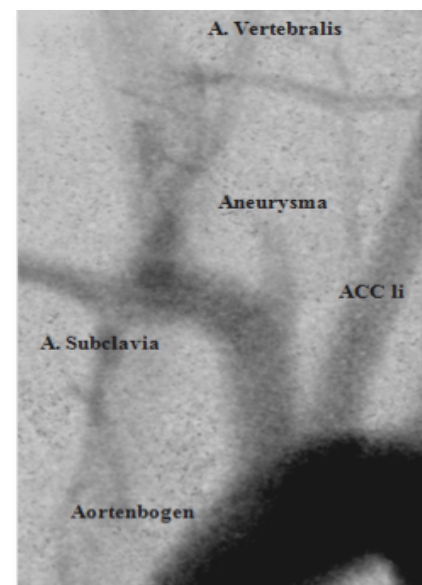


Abbildung 28: Venöse Kontrollangiographie des induzierten Aneurysmas.

Die Haut wurde anschließend mittels einer Subkutannaht adaptiert und mit Histoacrylkleber (Ethicon) verklebt. Die Verwendung des Histoacrylklebers hat den Vorteil dass keine Fadenenden aus der Wunde herausragen und somit dass Kaninchen nicht die Möglichkeit besitzt, sich die Wunde wieder zu eröffnen. Nach der Narkoseausleitung wachten die Tiere in der Regel innerhalb von 20 Minuten wieder auf. Insgesamt dauerte die Induktion ca. 50-70 Minuten.

3.4. Endovaskuläre Materialien

3.4.1. Design des Flow Diverters

Der von uns verwendete Flow Diverter ist ein aus 48 Drähten geflochtener, selbstexpandierbarer Stent aus Nitinol, hergestellt von Admedes Schuessler GmbH in Pforzheim, Deutschland. Im Interesse einer atraumatischen Implantation besitzt er ein sogenanntes „closed-loop-design“, weiterhin verfügt er über vier distale und einen proximalen röntgendichten Marker aus Platin zur besseren Sichtbarkeit. In dem proximalen Röntgenmarker werden alle Drähte gebündelt und fixiert, so dass dieses Ende des Stents oval und schräg verläuft. Die Drähte weisen eine unterschiedliche Stärke auf, dabei haben 44 eine Dicke von 35 μm und 4 eine Dicke von 85 μm . Durch einen Flechtwinkel von 55° besitzt er eine sehr stabile Porengröße und stabile Verkürzung in unterschiedlichen Gefäßdurchmessern. Die maximale Porengröße ist bei einem Gefäßdurchmesser von 4 mm erreicht und beträgt 0,173 mm, bei diesem Gefäßdurchmesser beträgt die Porosität 19,2% und die Verkürzung

Gefäßdurchmesser	3mm	4mm
Porengröße	0,302mm	0,346mm
Porosität	78,2%	80,8%
Verkürzung	16%	30%



Tabelle 1: Technische Details des FD.

Abbildung 29: Design des FD. Quelle: Admedes Schuessler GmbH, Pforzheim, Deutschland.

31%. Insgesamt misst sein Innendurchmesser 4,5 mm, somit findet er seinen therapeutischen Einsatz in Gefäßen zwischen 3-5 mm. Für die Tierversuche stand der Flow Diverter in den Längen von 25 und 40 mm zur Verfügung (Abb. 29 und Tabelle 1).

3.4.2. Implantation des Flow Diverters

Aufgrund des Stentdesigns wird die jeweilige Länge des Devices so gewählt, dass der Aneurysmahals distal um mindestens 5 mm und proximal um mindesten 10 mm überdeckt ist. Der Flow Diverter kommt vormontiert auf einem Transportdraht zusammen in einem „Introducer“, aus welchem der Stent durch vorsichtiges Verschieben entfaltet wird. Das System kann aufgrund seines Durchmessers, problemlos über einen 3F-Mikrokatheter an den gewünschten Ort transportiert werden. Zuerst wird der Stent durch vorsichtiges Verschieben in den Mikrokatheter eingeführt. Nach Platzierung des Mikrokatheters wird nun durch vorsichtiges Zurückziehen des Mikrokatheters und gleichzeitigem Vorschub des Stents, dieser

im Gefäß entfaltet. Solange sich der proximale Röntgenmarker des Stents auf einer Höhe mit der röntgendichten Katheterspitze befindet, kann der Stent komplett zurückgezogen werden. Dies ermöglicht einen kompletten Rückzug des Stents nach einer nahezu vollständigen Entfaltung von ca. 95%, falls eine Fehlplatzierung festgestellt wird. Um den Stent an seiner korrekten Position abzusetzen, muss der Mikrokatheter mit seiner distalen röntgendichten Spitze den proximalen Röntgenmarker des Stents passieren (Abb. 30). Für ein anschließendes Coiling nach erfolgreicher Implantation ist der Stent aufgrund seiner Maschengröße nicht geeignet.

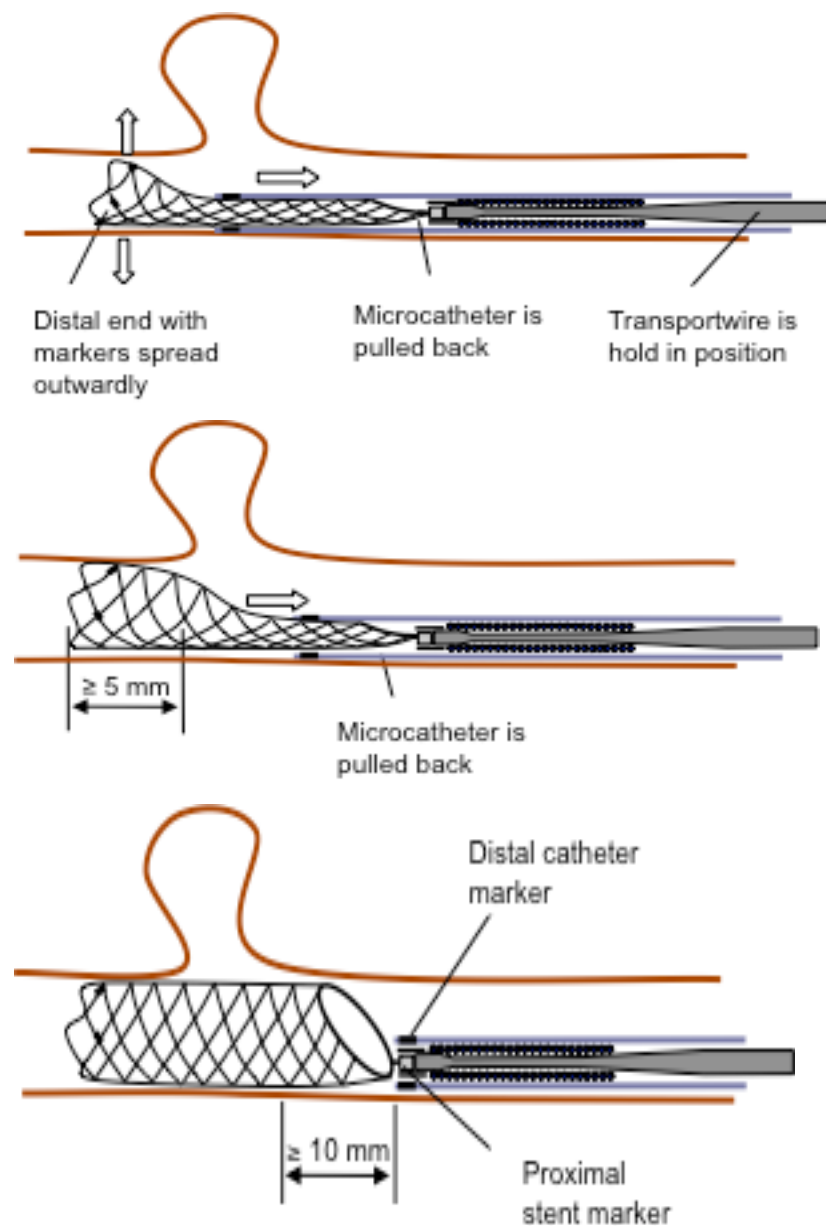


Abbildung 30: Schematische Darstellung der Implantation des FD. Quelle: Admedes Schuessler GmbH, Pforzheim, Deutschland.

3.5. Endovaskuläre Intervention

Fujiwara und Kallmes (40) beobachten 2001, dass Elastase-induzierte Aneurysmen ein Größenwachstum nur innerhalb der ersten 3 Wochen nach Operation zeigen. Aufgrund dessen wurden die Tiere nach der operativen Aneurysmainduktion zur Regeneration und zur Ausbildung der Aneurysmen, für mindestens vier Wochen keiner weiteren Behandlung unterzogen. Für die endovaskuläre Behandlung wurden die Tiere wie oben schon beschrieben narkotisiert und für die Operation vorbereitet. Nach Rasieren der rechten Leiste wurde diese mit Betaisodona- Lösung desinfiziert und steril abgedeckt. Danach erfolgte eine ca. 3 cm lange Hautinzision an der Oberschenkelinnenseite entlang der Hautspaltlinien (Langer-Linien). Nach Durchtrennung der oberflächlichen Faszien wurde die in der Tiefe verlaufende A. femoralis, aus ihrer gemeinschaftlichen Gefäß-Nerven-Scheide mit dem Nervus femoralis und der Vena femoralis, freipräpariert. Die Anschlingung der isolierten A. femoralis wurde mit zwei nicht resorbierbaren Mersilendfäden der Stärke 2-0 durchgeführt, wobei der distale Gefäßabschnitt sofort legiert wurde. Nun erfolgte die Arteriotomie mittels Mikroschere kranial der Gefäßligatur, über diesen Schnitt wurde dann eine 3F-Gefäßschleuse (Cordis Endovascular, Miami Lakes, Florida) führungsdrahtgestützt in das Gefäß eingebracht. Zur Beurteilung von Form und Größe des Aneurysmas wurde vor jeder Intervention eine arterielle DSA des Truncus brachiocephalicus mit Kontrastmittel durchgeführt (Abb. 31).

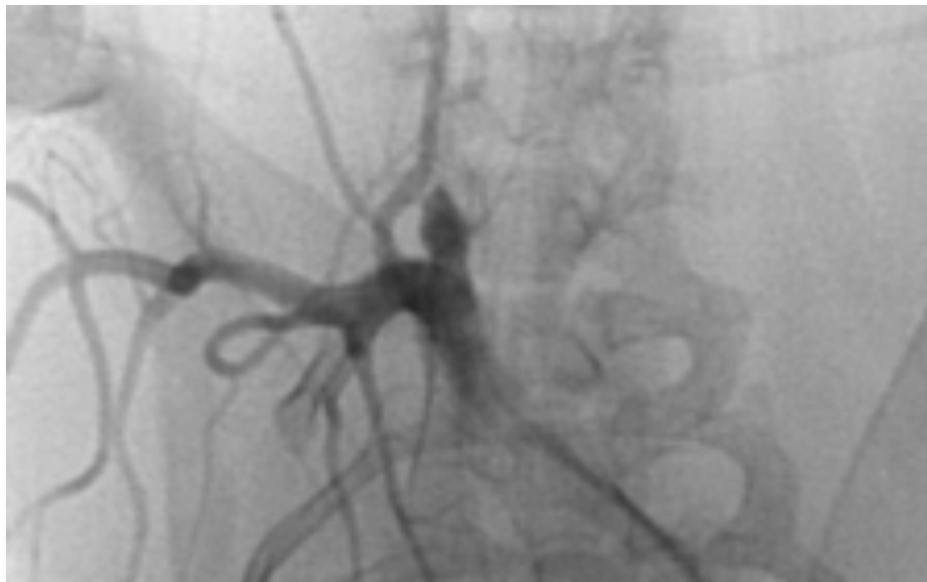


Abbildung 31: Angiographische Darstellung eines Aneurysmas vor Stentimplantation.

Um eine präzise Platzierung des Stents über dem Aneurysmahals zu erzielen, verwendeten wir die sogenannte Roadmap-Technik. Anhand dieser wurde ein Mikrokatheter (Echelon-10, Covidien/eV3, Irvine, CA) über einen Mikroführungsdraht (Silverspeed 0,010-inch, Covidien/eV3, Irvine, CA) in die linke A. subclavia, hinter dem Aneurysmahals platziert. Nach Entfernung des Führungsdrahtes wurde der auf einem Führungssystem montierte Stent in den Mikrokatheter eingebracht. Die Entfaltung des Stents erfolgte nun durch Verschieben des Transportdrahtes bei gleichzeitigem Zurückziehen des Mikrokatheters. Eine Korrektur der Stentposition war zu jeder Zeit möglich, solange der proximale Röntgenmarker des Stents, die Spitze des Katheters nicht nach proximal überragte. Nach erfolgreicher Positionierung des Stents über dem Aneurysmahals wurde das Führungssystem entfernt und eine weitere DSA-Sequenz zur Kontrolle der Lage und der intraaneurysmalen Flussverhältnisse durchgeführt. In fast allen Fällen zeigte sich nach Absetzen des Devices eine Stase des Kontrastmittels im Aneurysma. Diese Veränderung der Fließeigenschaften stellt die unabdingbare Voraussetzung für die Okklusion des Aneurysmas dar (Abb. 32).

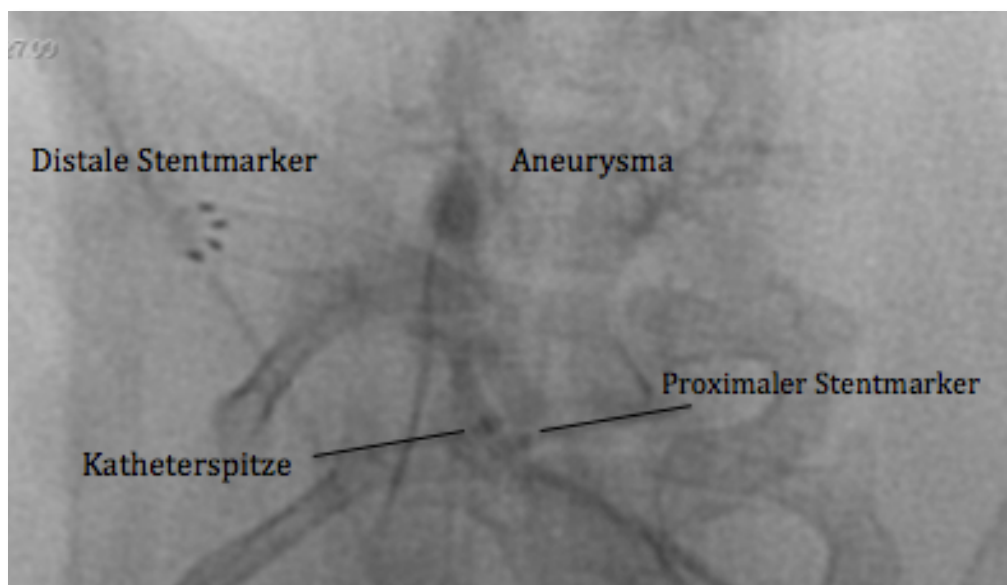


Abbildung 32: Durchleuchtung des Aneurysmas nach Stentimplantation mit Darstellung des stehenden Kontrastmittels im Aneurysma.

Bei allen Tieren bis auf eines wurden zusätzlich ein bis maximal zwei Stents in der Aorta abdominalis platziert. So konnte das Verhalten des Stents gegenüber normal durchflossenen Gefäßen, bezüglich der Offenheitsrate über einen Zeitraum von 3 und 6 Monaten beurteilt werden. Dabei wurden bei einigen Tieren lebenswichtige Gefäße wie z.B. die A. renalis überstentet (Abb. 33 und 34).

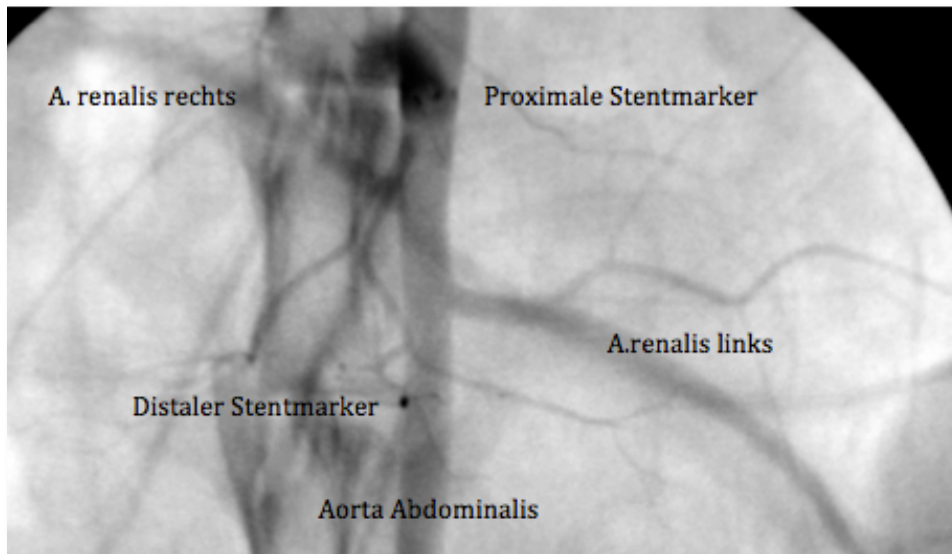


Abbildung 33: Angiographie der Aorta abdominalis nach Platzierung des Devices über beide Nierenarterien mit anschließend sehr guter Kontrastierung.

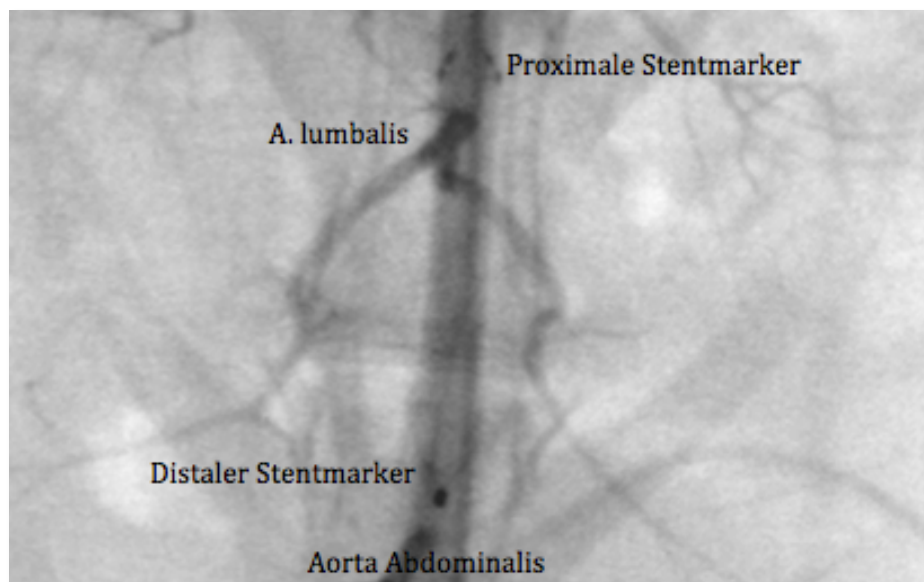


Abbildung 34: Angiographie der Aorta abdominalis nach Platzierung des Stents über eine A. lumbalis mit anschließend sehr guter Kontrastierung.

Nach Abschluss des endovaskulären Procedere wurde die Schleuse entfernt und die A. femoralis mit dem proximalen Mersilenfaden ligiert. Die Haut wurde durch eine Subkutannaht adaptiert, die Wunde mittels Histoacrylkleber verschlossen und anschließend die Narkose des Kaninchens ausgeleitet.

3.6. Antikoagulation

Die antikoagulative Therapie der Kaninchen bestand aus einer Kombination von 10 mg/kg Aspirin und 10 mg/kg Clopidogrel in ca. 700 ml Trinkwasser aufgelöst. Bereits in früheren Studien erwies sich eine Antikoagulation als effektiv zur Prävention einer Stentthrombose. Sie wurde 3 Tage vor der Stentimplantation begonnen und bis zur Euthanasie der Tiere aufrechterhalten (57, 107). Während den intraarteriellen Eingriffen wurde die Spülflüssigkeit mit Heparin versetzt (5000 IE auf 500 ml Kochsalzlösung). Zusätzlich erhielten die Tiere unmittelbar vor der Stentimplantation 300 IE Heparin i.v. über die Ohrvene.

3.7. Einteilung der Gruppen

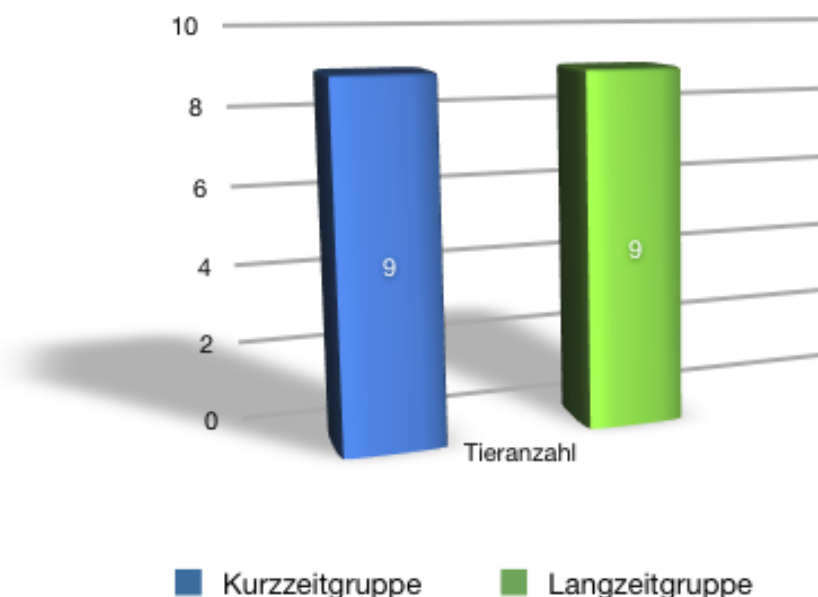


Diagramm 1: Verteilung der Tiere auf die Gruppen.

3.7.1. Kontrollgruppe

Auf eine Kontrollgruppe um zu zeigen, dass die Aneurysmen dauerhaft offen bleiben haben wir bewusst verzichtet. Das Aneurysmamodell wurde vor ca. 10 Jahren an der Universität des Saarlandes eingeführt und hat sich in mehreren Studien bereits als tauglich bewährt (1, 46).

3.7.2. Gruppe 1 (3 Monate)

Die Kurzzeitgruppe umfasste 9 Tiere, wurde über einen Zeitraum von 3 Monaten beobachtet und abschließend arteriell angiographiert. Hier wurden insgesamt 17 Stents implantiert. Bei einem Tier kam es nach erfolgreicher Versorgung des Aneurysmas zu einer leichten Blutung aus der Schleuse. Aus Sicherheitsgründen wurde in dieser Situation auf die Implantation eines

weiteren Stents in die Bauchaorta verzichtet. In dieser Gruppe ereigneten sich bis auf die oben beschriebene Schleusenblutung keinerlei Komplikationen.

3.7.3. Gruppe 2 (6 Monate)

Die Langzeitgruppe bestand ebenfalls aus 9 Tieren und wurde nach einem Zeitraum von 6 Monaten abschließend arteriell angiographiert. Insgesamt wurden 20 Flow Diverter implantiert, wobei die ersten beiden Tiere jeweils zwei Stents zusätzlich in die Aorta abdominals implantiert bekamen. Während des gesamten Beobachtungszeitraumes traten keine Komplikationen auf.

3.8. Kontrollangiographie

Kontrollangiographien zur Beurteilung der Offenheit des implantierten Flow Diverters wurden bei beiden Gruppen durchgeführt. Die Kurzzeitgruppe wurde einmalig nach 4-6 Wochen kontrolliert, die Langzeitgruppe hingegen kontrollierten wir zweimal, das Erste mal ebenfalls nach 4-6 Wochen und erneut nach 3 Monaten.

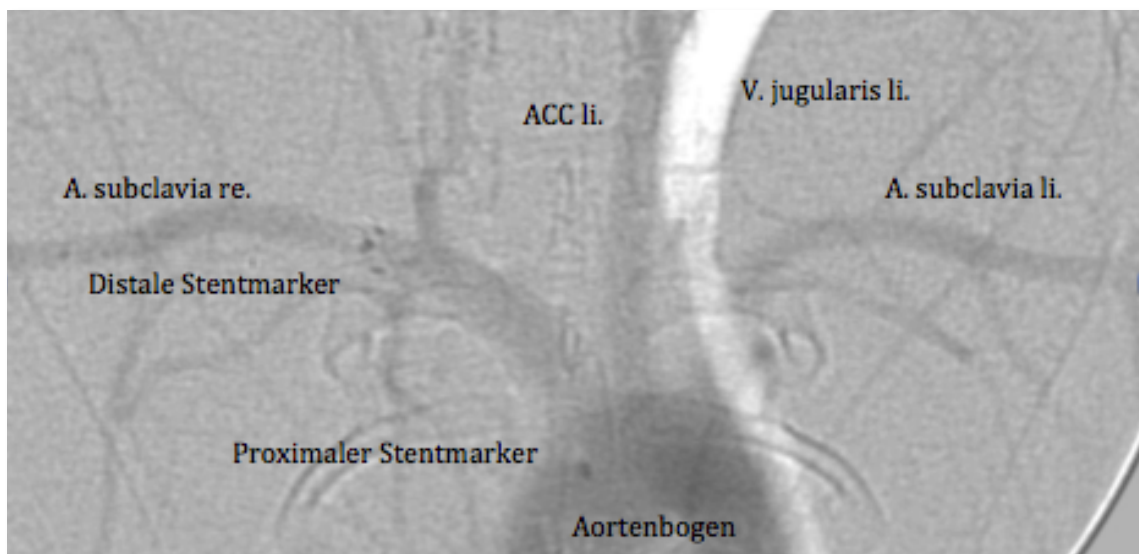


Abbildung 35: Venöse Kontrollangiographie über die linke Ohrvene, ohne Kontrastierung des Aneurysmas.

Die Durchführung einer herkömmlichen arteriellen DSA, stellt sich bei einem Kaninchen kompliziert dar. Eine erfolgreiche Punktion der A. femoralis ist nur nach vorheriger Freipräparation des Gefäßes möglich. Da dieses Procedere mit einer anschließenden Ligatur des Gefäßes einhergeht, haben wir uns dafür entschieden die Kontrollangiographien, venös über eine in die linke Ohrvene des Tieres eingebrachte Dauerverweilkanüle durchzuführen (Abb. 35). Dafür wurden die Tiere wie oben schon beschrieben narkotisiert. Eine solche

Narkose hält ca. für 30 Minuten an, also besteht bei einer venösen Angiographie keine Notwendigkeit für eine intravenöse Narkose. Zur Vermeidung von Überlagerungen durch das Kontrastmittel zwischen der Vena jugularis und dem Aneurysma wurde die venöse DSA über die linke Ohrvene durchgeführt. Dafür würden die Tiere rücklings auf dem Angiographietisch gelagert und 6-7 ml Omnipaque 300 (Nycomed Amersham, Princeton, NJ) gefolgt von 6-7 ml Kochsalzlösung zur besseren Bolusverteilung, appliziert.

Eine venöse Kontrollangiographie eignet sich lediglich zur regelmäßigen Überprüfung der Durchgängigkeit des eingebrachten Stents. Zur genauen Bestimmung der Okklusionsrate eines Aneurysmas nach Behandlung mittels Flow Diverter ist dieses Verfahren aufgrund einer zu starken Kontrastmittelverdünnung und verminderten Flussgeschwindigkeit durch die Passage des venösen Blutsystems nicht geeignet.

3.9. Abschlussangiographie

Um die Okklusionsrate der embolisierten Aneurysmen abschließend zu beurteilen, führten wir kurz vor Euthanasie der Tiere eine letzte arterielle DSA durch (Abb. 36). Dafür wurden die



Abbildung 36: Intraarterielle DSA über die linke A. carotis communis ohne Nachweis einer Restperfusion im Aneurysma.

Tiere wie oben beschrieben narkotisiert und für einen operativen Eingriff vorbereitet. Anschließend wurde die linke A. carotis communis freipräpariert und über eine 4F-Gefäßschleuse eine Angiographie mit 3-5 ml Kontrastmittel durchgeführt.

3.10. Euthanasie der Tiere

Die Euthanasie der Tiere erfolgte mit einer intravenösen Überdosis Pentobarbital (6-8 ml Narcoren, Merial GmbH, Halbergmoos, DE). Zur histologischen Aufarbeitung entnahmen wir den Aortenbogen mit Abgang des Truncus brachiocephalicus, das Aneurysma sowie ein Teil der A. subclavia und fixierten alles in 3%-PBS gepufferte Formalinlösung. Bei den Tieren, die zusätzlich noch ein Device in der Aorta abdominalis implantiert hatten, wurde auch dieses entfernt und entsprechend fixiert (Abb. 37 und 38).

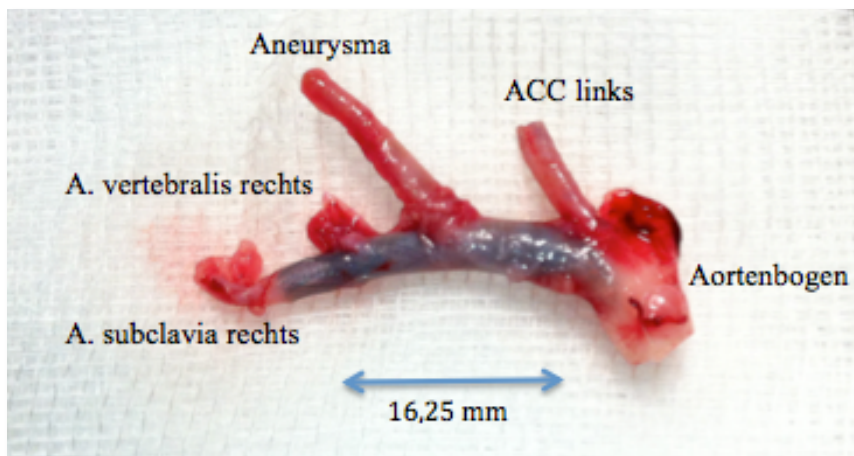


Abbildung 37: Explantat des Truncus brachiocephalicus mit Device und der ehemaligen ACC rechts als Aneurysma.

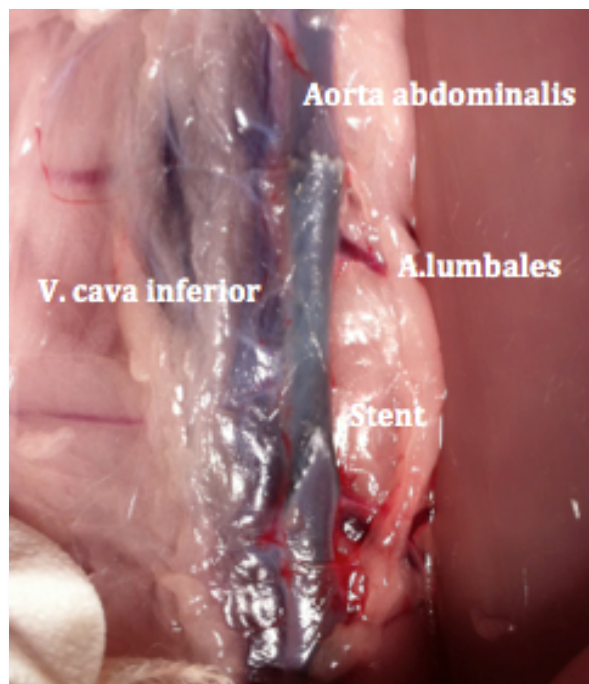


Abbildung 38: Device in der Aorta abdominalis in Situ kurz vor der Explantation.

3.11. Histologische Aufarbeitung

Das formalinfixierte Material wurde mit Hilfe eines Skalpells zugeschnitten und für 48 Stunden in Paraffin eingebettet. Aufgrund seiner ausgezeichneten Erhaltung der Morphologie ist formalinfixiertes und paraffineingebettetes Gewebe heute immer noch Mittel der Wahl für Forschungsstudien.

Nach Formalinfixierung entsteht aus dem Präparat nach Aushärtung in Methylmethacrylat (Technovit 9100; Heraeus, Hanau, Deutschland) ein Kunststoffblock. Mittels einer Bogensäge wurden Schnitte angefertigt, anschließend geschliffen, poliert und auf einen Plexiglas-Objekträger aufgeklebt. Danach erfolgte die Färbung der Schnitte mit Hämatoxylin-Eosin (HE) sowie vereinzelt auch mit Toluidinblau und Fuchsin. Axiale Schnitte durch das Aneurysma sowie zusätzliche Schnitte distal des Aneurysmas wurden angefertigt. Von den Deviceverschlüssen wurde ein Längsschnitt angefertigt. Von den abdominalen Stents wurde ein Querschnitt durch die mittlere Partie, sowie ein weiter durch abgehende Gefäße angefertigt. Abschließend wurden die Präparate unter einem Mikroskop (Eclipse 80i; Nikon, Düsseldorf, Deutschland) digitalisiert.

Folgende histologische Aspekte wurden beurteilt:

- a) Thrombusorganisation innerhalb des Aneurysmas.
- b) Ausmessung der Neointima und der daraus resultierenden Gefäßstenose.
- c) Ausbildung einer Neointima entlang der Stentmaschen zur Überbrückung des Aneurysmahalses.
- d) Offenheit überstenteter Gefäßabgänge.

3.12. Statistische Analyse

Für die statistische Auswertung wurde das Programm „IBM SPSS Statistics“ (SPSS Inc., Chicago) verwendet. Nachfolgende Ergebnisse über die Aneurysmagröße, angiographische Aneurysmaokklusionsrate, Ausmessung der Neointima und die daraus resultierende Gefäßstenose werden in Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Häufigkeitsunterschiede zwischen den Stichproben wurde mit dem χ^2 test bestimmt. Die Mittelwerte der Stichproben wurden mit Hilfe des t-Tests miteinander verglichen. Als Signifikanzniveau wurde ein P-Wert von 0,05 festgelegt.

4. Ergebnisse

Insgesamt wurden bei 18 Kaninchen jeweils ein Aneurysma induziert und 39 Flow Diverter implantiert. Zusätzlich zur Versorgung des Aneurysmas wurde bei allen bis auf ein Versuchstier mindestens ein weiterer Stent in die Aorta abdominalis implantiert. Die operativen sowie die interventionellen Eingriffe wurden von allen Tieren komplikationslos toleriert.

4.1. Aneurysmagröße

Das von uns verwendete Tiermodell konnte zeigen, dass reproduzierbare Aneurysmen in einer Größe wie sie auch beim Menschen an den intrakraniellen Gefäßen vorkommen, erzeugt werden konnten. Insgesamt ergaben sich für die 18 induzierten Aneurysmen folgende Größenverhältnisse (Tabelle 2).

	Mittelwert [mm]	Standardabweichung [mm]
Halsbreite	2,66	0,63
Aneurysmabreite	2,73	0,83
Aneurysmahöhe	5,50	1,40
Quotient Breite/Höhe	0,50	

Tabelle 2: Mittelwerte und Standardabweichung der ausgemessenen Aneurysmen.

4.1.1. Größenverteilung in der Kurzzeitgruppe (3 Monate)

Tier	Halsbreite [mm]	Aneurysmabreite [mm]	Aneurysmahöhe [mm]	Quotient Breite/Höhe
1	2,73	3,58	6,95	0,52
2	2,71	1,78	4,62	0,39
3	2,35	1,76	4,47	0,39
4	1,80	2,34	3,81	0,61
5	3,64	3,51	6,45	0,54
6	2,78	1,97	5,94	0,33
7	2,43	3,85	6,95	0,54
8	3,42	2,75	4,83	0,57
9	2,23	2,13	4,74	0,45

Tabelle 3: Größe der einzelnen Aneurysmen in der Kurzzeitgruppe.

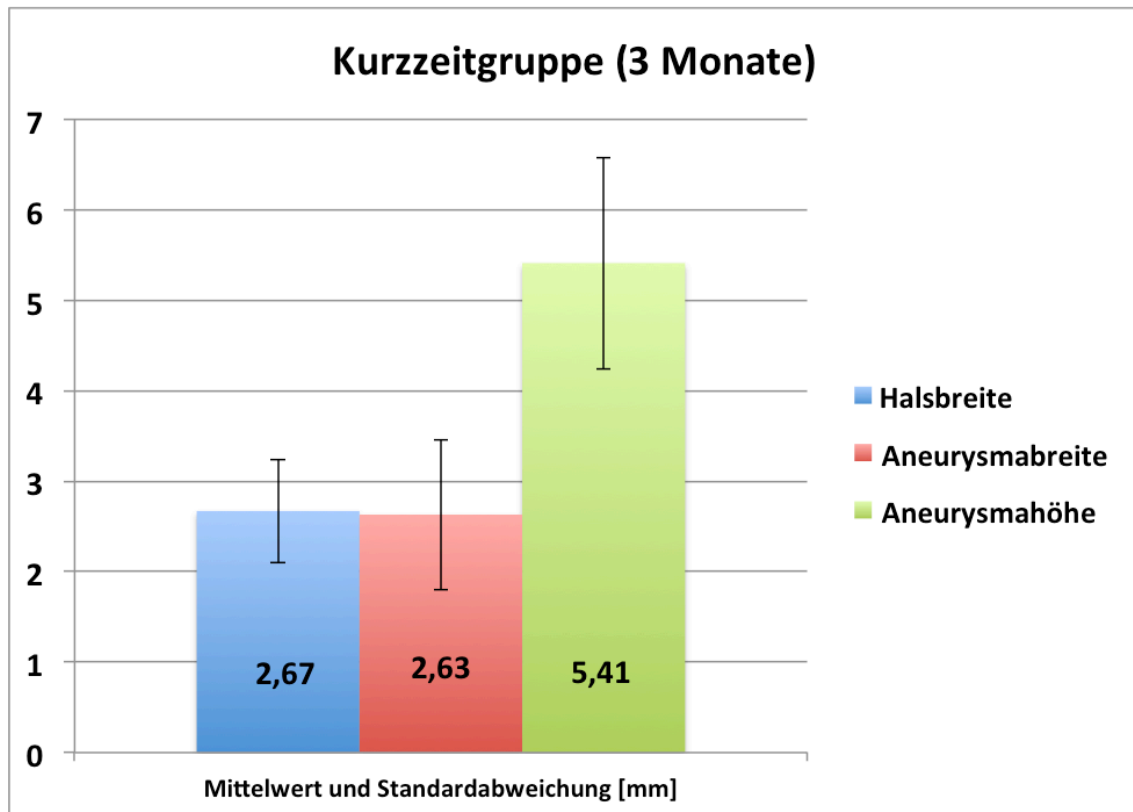


Diagramm 2: Mittelwert und Standardabweichung der ausgemessenen Größen.

4.1.2. Größenverteilung in der Langzeitgruppe (6 Monate)

Tier	Halsbreite [mm]	Aneurysmabreite [mm]	Aneurysmahöhe [mm]	Quotient Breite/Höhe
1	3,06	3,34	7,13	0,47
2	1,59	1,25	2,30	0,54
3	3,67	2,93	6,87	0,43
4	3,21	3,37	7,27	0,46
5	2,38	2,69	5,06	0,53
6	1,54	1,54	3,63	0,42
7	2,78	3,67	5,83	0,63
8	2,79	3,11	5,87	0,53
9	2,81	3,61	6,32	0,57

Tabelle 4: Größen der einzelnen Aneurysmen in der Langzeitgruppe.

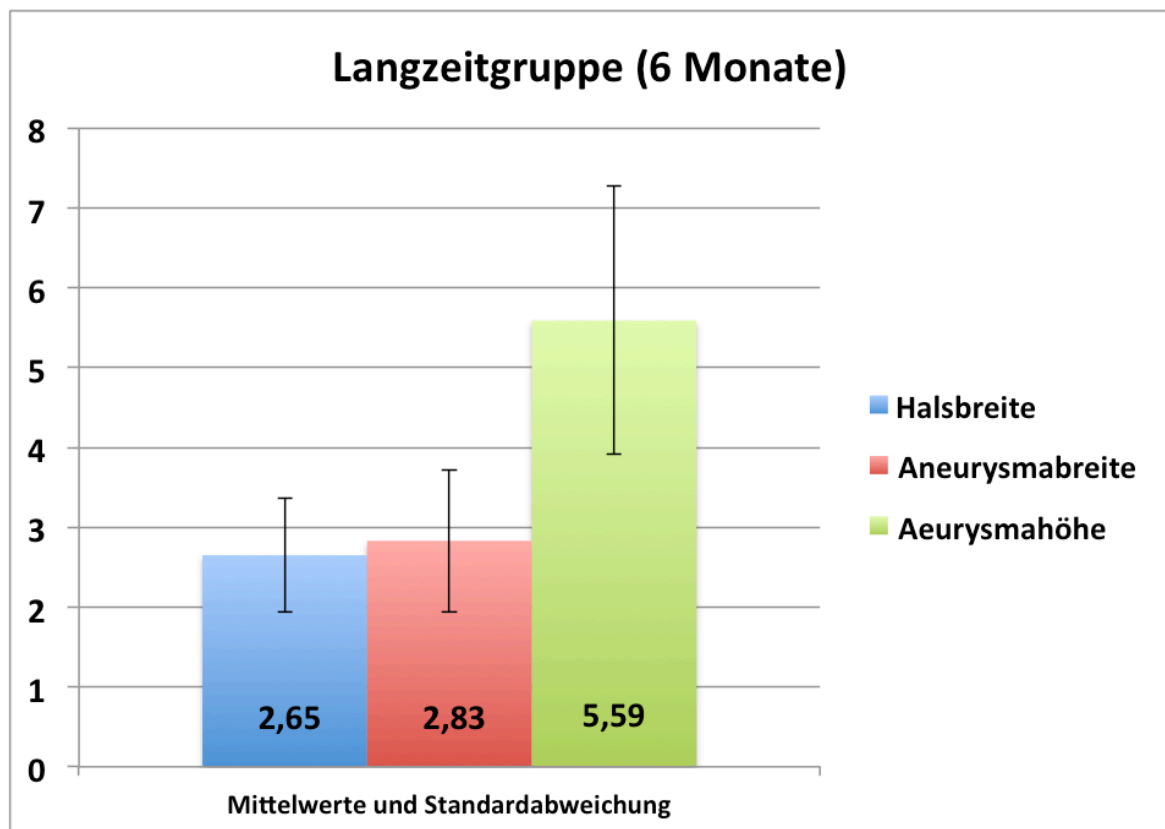


Diagramm 3: Mittelwert und Standardabweichung der ausgemessenen Größen.

4.2. Angiographische Okklusionsrate der Aneurysmen

4.2.1. Klassifikation der Okklusionsrate

Grad 0	Kein Aneurysmaverschluss
Grad I	> 50% Restfüllung des Aneurysmas
Grad II	< 50% Restfüllung des Aneurysmas
Grad III	Restfüllung lediglich am Aneurysmahals, nicht mehr als die Breite des Aneurysmahalses
Grad IV	Keine Restfüllung, vollständiger Aneurysmaverschluss

Tabelle 5: Einteilung der angiographischen Restperfusion der Aneurysmen nach der 5-Punkte-Skala aus Quelle (59).

4.2.2. Okklusionsrate der Aneurysmen in der Kurzzeitgruppe

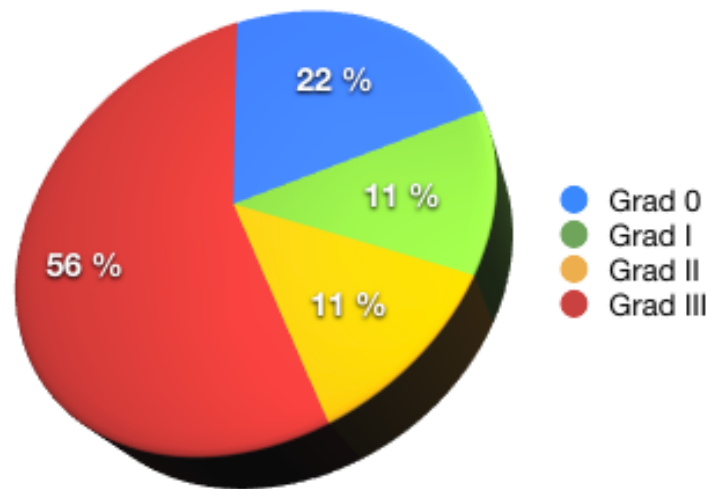


Diagramm 4: Veranschaulichung der Verschlussrate nach 3 Monaten.

In der Kurzzeitgruppe ergaben sich die oben demonstrierten Okklusionsraten der Aneurysmen. Insgesamt zeigten 5 Aneurysmen eine diskrete Restperfusion am Aneurysmahals (Abb. 39). Zwei Aneurysmen wiesen keine Okklusion auf. Angiographisch bestand hier der Verdacht auf eine unvollständige Überdeckung des Aneurysmahalses durch das implantierte Device. Dies wird in den nachfolgenden Abschnitten näher beschrieben. Es zeigte sich keine Stentthrombose.



Abbildung 39: DSA nach 3 Monaten mit Nachweis einer Restperfusion des Aneurysmas am Aneurysmahals.

4.2.3. Okklusionsrate der Aneurysmen in der Langzeitgruppe

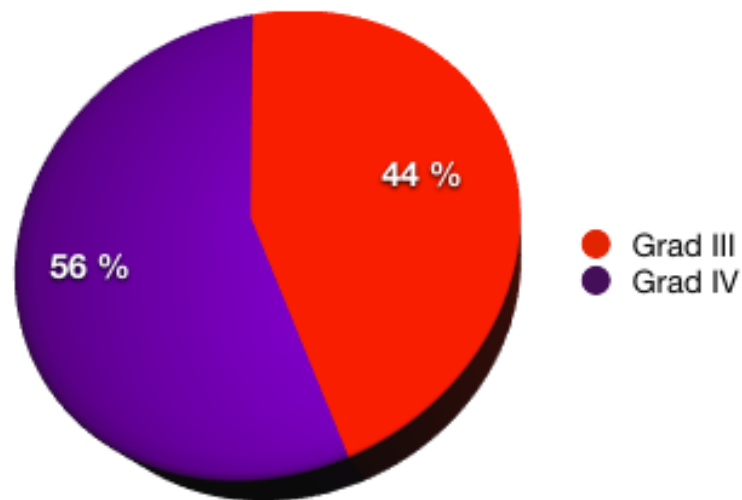


Diagramm 5: Veranschaulichung der Verschlussrate nach 6 Monaten.

In der Langzeitgruppe wurden nur Grad III- und Grad IV-Okklusionsraten der Aneurysmen beobachtet. Bis auf vier Aneurysmen, welche eine diskrete Restperfusion am Aneurysmahals aufwiesen, waren alle Aneurysmen komplett okkludiert (Abb. 40). Somit war die Okklusionsrate der Langzeitgruppe statistisch signifikant höher (P-Wert = 0,025) als in der Kurzzeitgruppe. Auch in der Langzeitgruppe wurde keine Stentthrombose beobachtet.



Abbildung 40: DSA nach 6 Monaten mit vollständiger Okklusion des Aneurysmas.

4.2.4. Übersicht der Okklusionsraten

Tier-6Mo	Okklusionsrate	Okklusionsrate in %	Tier-3Mo	Okklusionsrate	Okklusionsrate in %
1	4	100	1	3	74
2	4	100	2	3	86
3	3	85	3	2	55
4	4	100	4	0	0
5	3	72	5	3	90
6	4	100	6	1	30
7	3	75	7	3	90
8	3	70	8	0	0
9	4	100	9	3	91

Tabelle 6 und 7: Übersicht der Okklusionsraten beider Gruppen nach der oben genannten 5-Punkt-Skala und in %.

Okklusionsrate	N	Mittelwert [%]	Standardabweichung [%]
3 Monate	9	55,11	38,960
6 Monate	9	89,11	13,541
P-Wert			0,025

Tabelle 8: Mittelwert, Standardabweichung und P-Wert der Okklusionsrate in %.

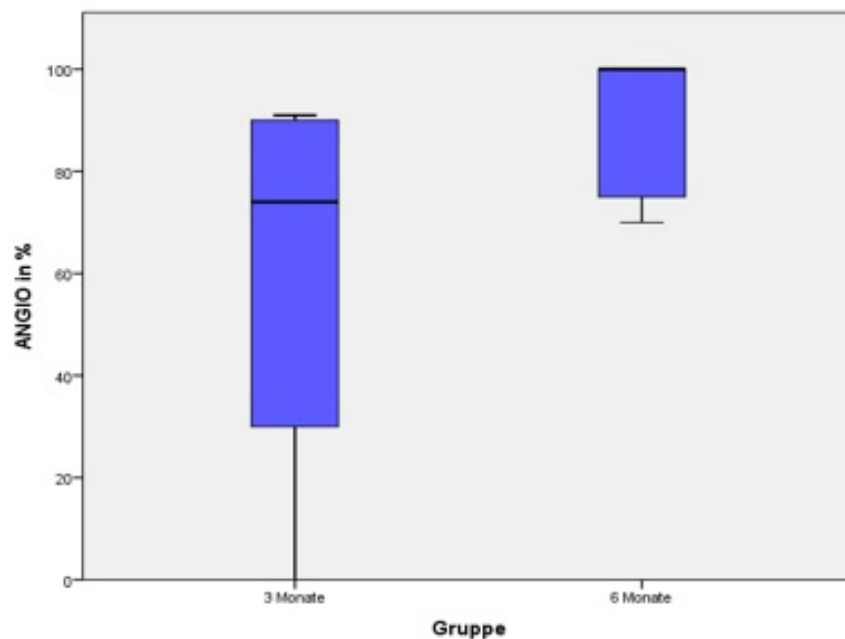


Diagramm 6: Boxplot der angiographischen Okklusionsrate beider Gruppen im Vergleich.

4.3. Positionierbarkeit, Sichtbarkeit und Flexibilität

Die Handhabung der 37 implantierten Devices gestaltete sich bei allen Tieren problemlos. Weder bei der Sondierung des Trägergefäßes noch beim Absetzen des Stents sind größere Komplikationen aufgetreten. Durch die distalen und proximalen Röntgenmarker zeigte der Stent eine gute Sichtbarkeit. Das Maschensystem selbst konnte weder in der Durchleuchtung noch in der DSA nach Implantation beurteilt werden. Durch die Fähigkeit den Stent nach einer fast vollständigen Entfaltung von ca. 95% wieder in den Mikrokatheter retrahieren zu können, konnte dieser jederzeit in seiner Position korrigiert werden. Die 85 µm messenden Drähte aus Nitinol konnten nicht zur besseren Sichtbarkeit beitragen, vielmehr wirkten diese sich nachteilig auf die Flexibilität des Devices aus. Bei einem ausgeprägt kurvigem Verlauf der A. subclavia kam es vor, dass sich das Gefäß aufgrund der Aufstellkraft des Stents, diesem anpasste und nach Implantation begradigt wurde (Abb. 41 und 42). In solchen Fällen gestaltete sich die Sondierung des Trägergefäßes herausfordernd und führte durch die Nähe zum Aortenbogen und der fortlaufenden Herzpulsation zu Schwierigkeiten in der Platzierung von zwei Devices. Aufgrund des oval und schräg zulaufenden proximalen Endes des Devices soll eine proximale Überlappung des Aneurysmahalses von mehr als 10 mm erreicht werden um eine vollständige Überdeckung des Aneurysmahalses zu gewährleisten.

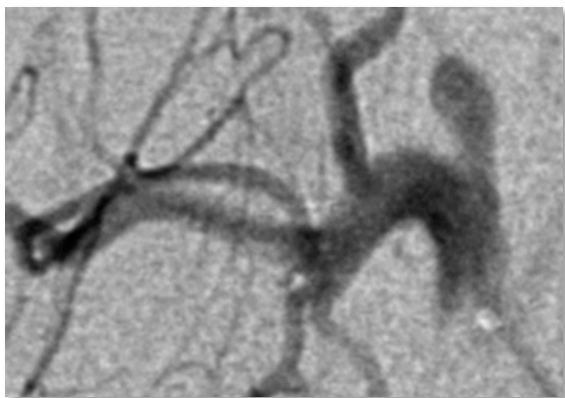


Abbildung 41: Verlauf der A. subclavia vor Stent.



Abbildung 42: Verlauf der A. subclavia nach Stent.

In diesen beiden Fällen konnte eine Überlappung von 10 mm jedoch nicht erreicht werden (Abb. 43). In den unmittelbar nach Implantation durchgeführten Angiographien zeigte sich in diesen beiden Aneurysmen eine schnelle Auswaschung des Kontrastmittels im Aneurysma, während sich im Vergleich in allen anderen Aneurysmen eine sichere Kontrastmittelstase zeigte. Entsprechend musste in diesen Fällen eine unvollständige Überdeckung des Aneurysmahalses angenommen werden. Passend dazu zeigten die nach 3 Monaten

durchgeführten Angiographien dieser Tiere keine Okklusion des Aneurysmas (Abb. 43).

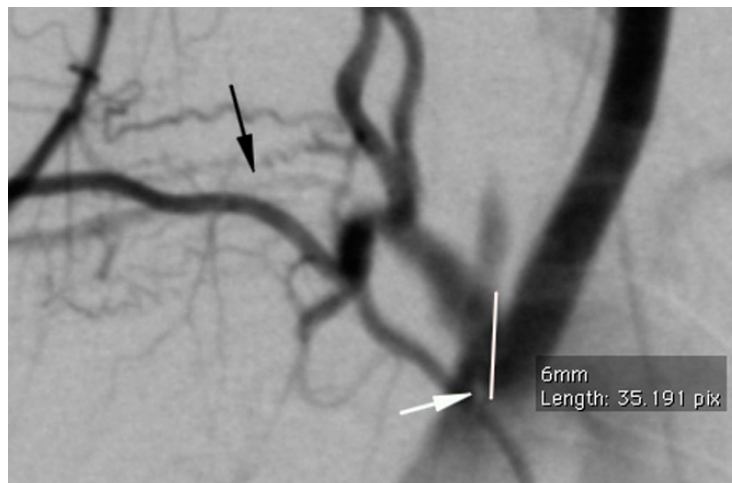


Abbildung 43: DSA eines implantierten Devices mit unvollständiger Überlappung des Aneurysmahalses (*weißer Pfeil*) und nicht okkludiertem Aneurysma. Der *schwarze Pfeil* zeigt auf das okkludierte distale Ende des Devices und ein ausgeprägtes Kollateralgefäß kaudal des Deviceverschlusses.

Die Sichtbarkeit der Röntgenmarker erwies sich im Verlauf über den kompletten Beobachtungszeitraum konstant. Zur genaueren Beurteilbarkeit der Sichtbarkeit des Devices am lebenden Tier, führten wir bei einem Tier aus der Langzeitgruppe eine herkömmlichen CTA durch (Abb. 44). In dieser wiesen die distalen und proximalen Röntgenmarker ebenfalls eine sehr gute Sichtbarkeit auf. Zusätzlich war noch eine leichte Restperfusion im Aneurysma zu sehen.

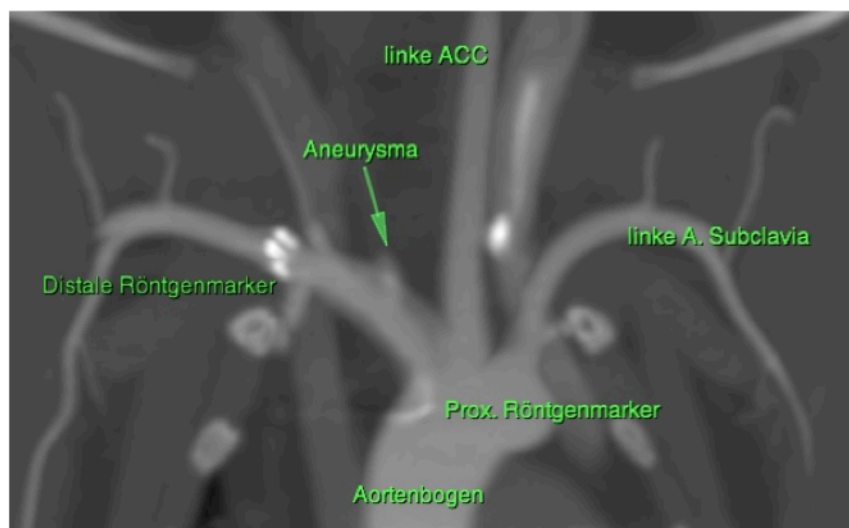


Abbildung 44: CTA mit Darstellung der supraaortalen Gefäße mit guter Sichtbarkeit der Röntgenmarker des Stents und einer Restperfusion des Aneurysmas. Das Maschensystem des Devices war nicht zu erkennen.

4.4. Offenheitsrate der Devices

Bei drei der insgesamt 18 über dem Aneurysmahals implantierten Stents ließ sich bereits in der nach einem Monat durchgeführten venösen Kontrollangiographie ein kompletter Verschluss des Stents nachweisen. Daraufhin entschlossen wir uns, die Stents in unserem Mikro-CT (SkyScan 1172, Belgien) genauer zu untersuchen. Aufgrund der ausgesprochen hohen Ortsauflösung des Mikro-CT und den genauen Informationen über den Stentaufbau und dessen Drahtstärken kamen wir zu folgendem Ergebnis. Der Stent besitzt insgesamt 48 Drähte, wovon zwei spiralförmig verlaufen und eine größere Stärke als die restlichen besitzen. Zusätzlich wurden diese Stents zu weit distal in der rechten A. subclavia abgesetzt wo der Gefäßdurchmesser mit weniger als 3 mm ($2,2 \pm 0,3$ mm) deutlich unter dem eigentlichen Verwendungsdurchmesser des Stents lag (Abb. 47). Dieser Kalibersprung in Kombination mit den unterschiedlichen Drahtstärken führte dazu, dass sich das distale Stentende zu einem ovaleren Schlitz verformte und so letztendlich ein Gefäßverschluss resultierte (Abb. 45 und 46). In der angiographischen Kontrolle war dies besonders gut an den distalen Röntgenmarker zu sehen, die nicht vollständig entfaltet waren (Abb. 49).

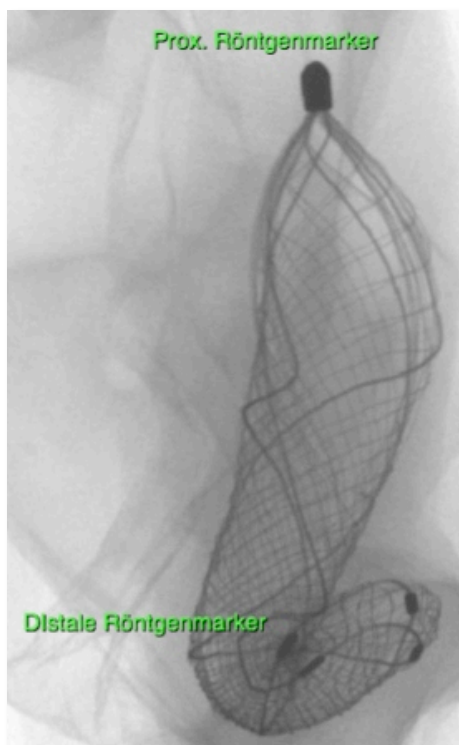


Abbildung 45: 3-D Aufnahme im Mikro-CT mit Sicht von ventral auf das distale unvollständig entfaltete Stentende.

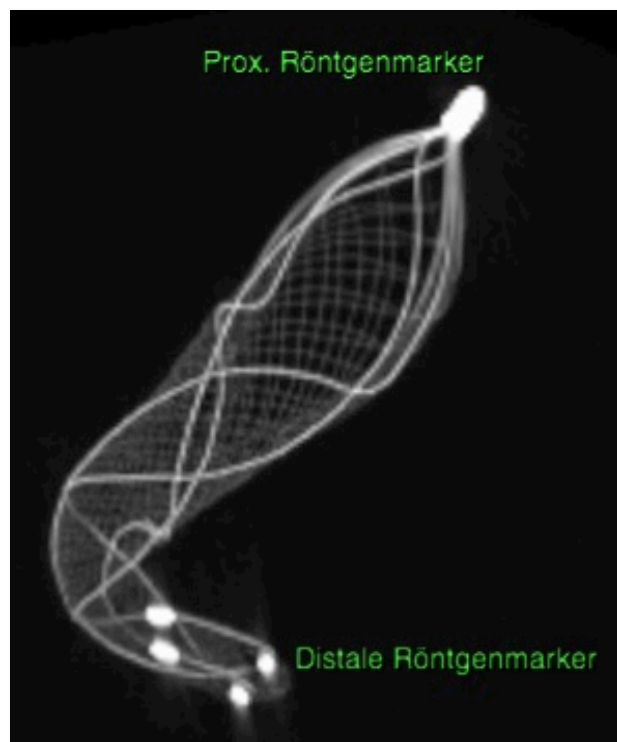


Abbildung 46: 3-D-Rekonstruktion des Volumendatensatzes aus dem Mikro-CT mit besserer Sicht auf das distale Stentende.

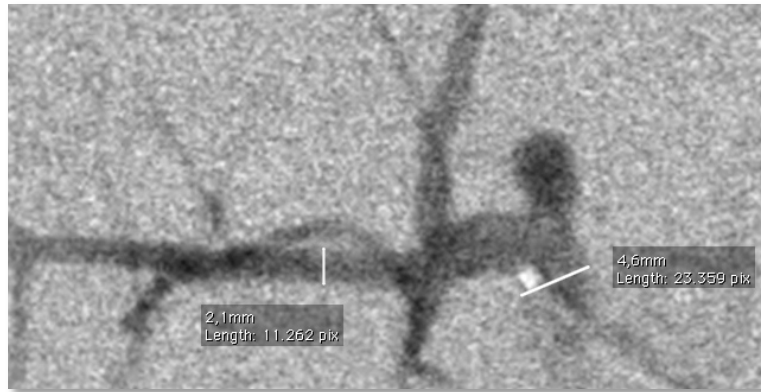


Abbildung 47: DSA der A. subclavia vor Implantation des Stents mit Ausmessung des ausgeprägten Kalibersprunges nach dem Abgang der A. vertebralis.

Die restlichen von uns implantierten Devices, auch die Stents in der Aorta abdominalis wiesen keine Gefäßverschlüsse auf. Von diesen drei Gefäßverschlüssen zeigte ein Aneurysma keine Okklusion und war eins der Aneurysmen mit unvollständiger Überlappung des Aneurysmahasles. (Abb. 43). Durch die Ausbildung von frühen Kollateralgefäßen wies ein Aneurysma jedoch eine vollständige Okklusion (Abb. 48) und das dritte immerhin ein Aneurysmaverschluss Grad II von > 50% auf.



Abbildung 48: DSA eines Deviceverschlusses mit Ausbildung von ausgeprägten Kollateralgefäßen und daraus resultierender vollständiger Okklusion des Aneurysmas (Grad IV).

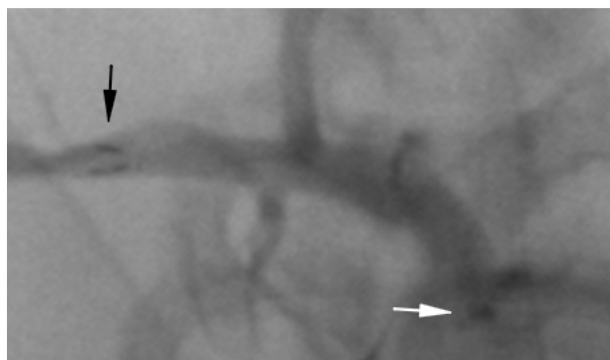


Abbildung 49: Durchleuchtungsaufnahme eines Devices mit unvollständiger Entfaltung der distalen Röntgenmarker (*schwarzer Pfeil*) unmittelbar nach Implantation.

4.5. Offenheitsrate von überstenteten Gefäßabgängen

Alle überstenteten Gefäßabgänge, sowohl der A. vertebralis, Arteriae lumbales und Arteriae renales zeigten sich über den gesamten Beobachtungszeitraum durchgängig (Abb. 50 und 51). Der Durchmesser der abgehenden Gefäße betrug: Arteriae vertebrales $1,6 \pm 0,3$ mm, Arteriae lumbales $1,2 \pm 0,2$ mm, Arteriae renales $2,1 \pm 0,5$ mm.



Abbildung 50: Durchleuchtungsaufnahme von zwei in der A. abdominalis implantierten Devices nach 6 Monaten. Die *weißen Pfeile* kennzeichnen die proximalen Marker und die *schwarzen Pfeile* die distalen Marker des Devices.

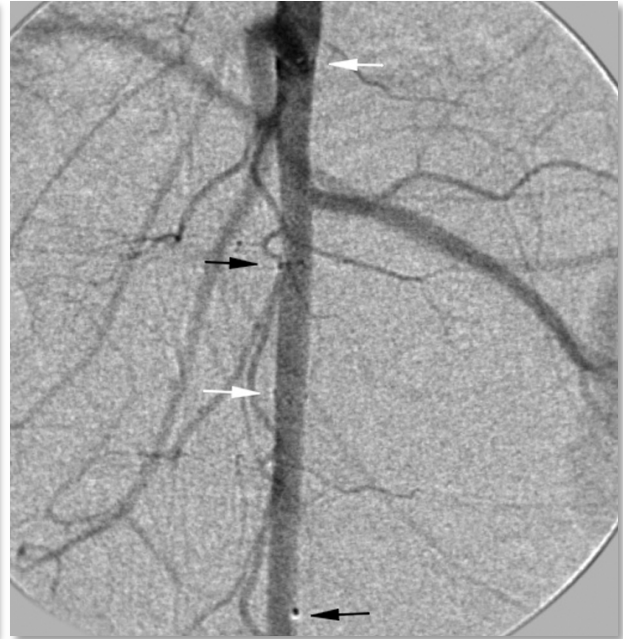


Abbildung 51: DSA des gleichen Tieres mit besserer Sichtbarkeit der regelrecht perfundierten Gefäßabgänge.

4.6. Histologische Ergebnisse

4.6.1. Aneurysmaokklusion der Kurzzeitgruppe

In fünf Fällen kam es zur Ausbildung eines teilorganisierten Thrombus im Aneurysmadom mit Nachweis von Hämosiderin-Depots sowie eines Restlumens am Aneurysmahals ohne Thrombusformation. Hier zeigte sich eine residuale Füllung des Aneurysmas durch frische Blutanteile (Abb. 52 und 53). Zwei Aneurysmen wiesen eine unvollständige Obliteration des Aneurysmadoms durch einen unzureichend organisierten Thrombus auf. Die histologischen Schnitte der zwei Aneurysmen in denen sich angiographisch keine Okklusion ergab und eine unvollständige Überlappung des Aneurysmahalses durch das Stentdesign vermutet wurde, bestätigten die Fehlplatzierung des Devices. In beiden Fällen zeigte sich eine unvollständige

Überlappung des Aneurysmahalses durch die Stentstreben und frische Blutanteile im unteren Anteil des Aneurysmas. Trotz Fehlplatzierung der Devices zeigte sich ein teilweise organisierter Thrombus im Fundus des Aneurysmas, welcher auf das Fortschreiten der Aneurysmaokklusion schließen ließ (Abb. 54).

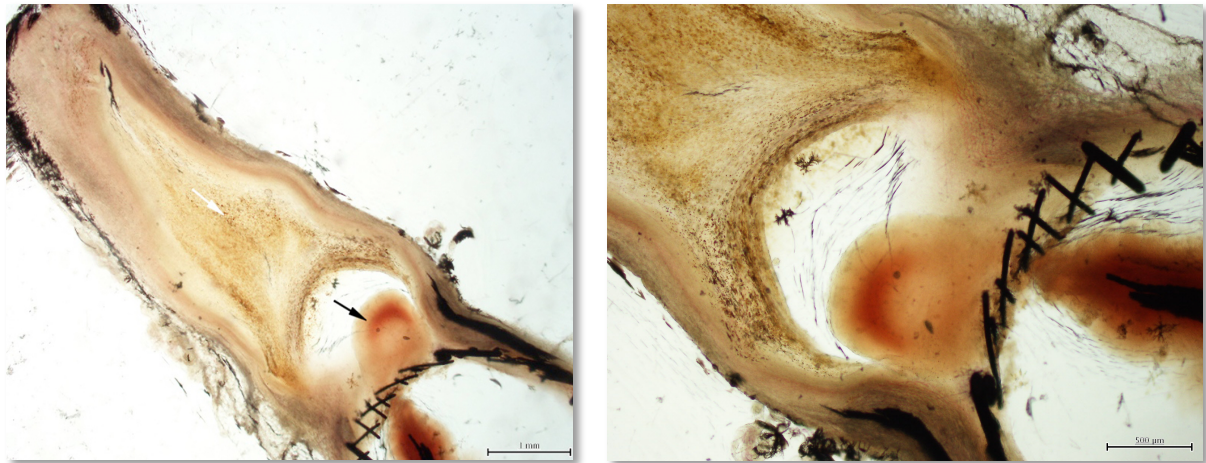


Abbildung 52 Übersichtsaufnahme und **53** Vergrößerung eines HE gefärbten Aneurysmas mit teilorganisiertem Thrombus im Aneurysma sowie fehlender Thrombusformation am Aneurysmahals. Nachweis von Hämosiderin-Depots (*weißer Pfeil*) und frischen Blutanteilen im Aneurysmahals (*schwarzer Pfeil*) und im Trägergefäß.

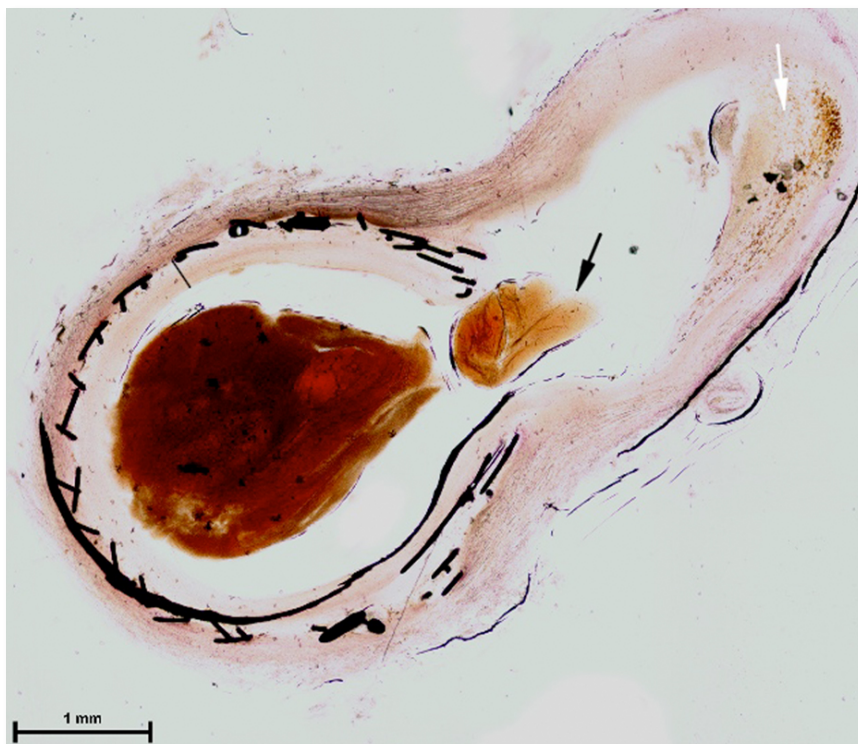


Abbildung 54: Übersichtsaufnahme eines HE gefärbten Präparates mit unvollständiger Überlappung des Aneurysmahalses durch die Stentstreben und Nachweis von frischen Blutanteilen im Trägergefäß und im unteren Anteil des Aneurysmas (*schwarzer Pfeil*). Teilorganisierte Thrombusformation im Aneurysma als Zeichen der fortschreitenden Okklusion (*weißer Pfeil*).

4.6.2. Aneurysmaokklusion der Langzeitgruppe

Nach 6 Monaten zeigten vier Aneurysmen organisiertes Bindegewebe in Form eines organisierten Thrombus im gesamten Lumen des Aneurysmas ebenfalls mit Nachweis von ausgeprägten Hämosiderin-Depots (Abb. 55). In fünf Aneurysmen beobachteten wir einen teilorganisierten Thrombus, welcher den größten Anteil des Aneurysmalumens obliterierte und lediglich einen kleinen Rest des Aneurysmahalses aussparte. In einem Fall war die fehlende Thrombosierung des Aneurysmahalses so gering, dass angiographisch keine Restperfusion nachgewiesen werden konnte.



Abbildung 55: Vergrößerung eines Toluidinblau- und Fuchsin-gefärbten Präparates mit organisiertem Thrombus und ausgeprägten Hämosiderin-Depots. Ausbildung einer Neointima entlang des abgebildeten Aneurysmahalses. Nachweis eines schwarzen Artefakts am rechten unteren Bildrand durch die histologische Aufbereitung.

4.6.3. Ausbildung einer Neointima

Durch die Interaktion der implantierten Stents mit der Gefäßwand kam es zum physiologischen Einwachsen mit Ausbildung einer sogenannten Neointima im Lumen der Stents. Die nachfolgenden Ergebnisse über die Dicke der ausgebildeten Neointima und die daraus resultierende lokale Gefäßstenose wurden wie folgt berechnet:

- a) Dicke der Neointima = Abstand zwischen der Lumengrenze zur äußeren Oberfläche der angrenzenden Stentstrebe.
- b) Klassifikation der neointimalen Dicke: Dünne Neointima $< 175 \mu\text{m}$; Dicke Neointima $> 175 \mu\text{m}$.
- c) Neolumen = Abstand zwischen beider sich gegenüberliegender Lumengrenzen.
- d) Durchmesserstenose = $(\text{Neolumen} \div \text{ehemaliges Lumen}) \times 100$.

In Korrelation zu den angiographischen Ergebnissen zeigte sich in sieben Fällen der Kurzzeitgruppe lediglich eine unvollständige Ausbildung einer Neointima entlang des Aneurysmahals. In den beiden Fällen einer Fehlplatzierung des Devices über dem Aneurysmahals lies sich eine Neointima entlang aller Stentstreben nachweisen. Insgesamt beobachteten wir eine dicke neointimale Proliferation von $> 175 \mu\text{m}$ in einem der in der

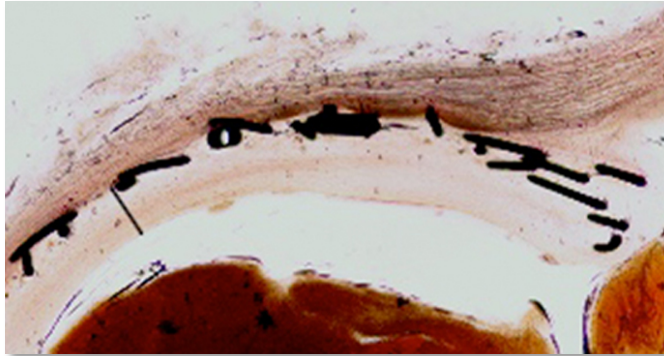


Abbildung 56: Vergrößerung aus Abb. 54 mit Darstellung einer ausgeprägten neointimalen Proliferation entlang der gesamten Stentstreben. Die Dicke der Neointima beträgt $225 \mu\text{m}$ (schwarze Linie) mit daraus resultierender Durchmesserstenose von 20%.

A. subclavia implantierten Stents in der Kurzzeitgruppe (Abb. 56). Die restlichen zeigten eine dünn ausgebildete Neointima. In der Langzeitgruppe zeigten insgesamt vier Aneurysmen eine vollständige Ausbildung einer Neointima entlang des Aneurysmahals (Abb. 55 und 57). Bei den restlichen fünf Aneurysmen beobachteten wir lediglich eine unvollständige Überdeckung der Stentstreben über dem Aneurysmahals mit einer Neointima. Insgesamt zwei der in der A. subclavia implantierten Stents zeigten eine dicke neointimale Proliferation, die restliche erwiesen sich auch in der Langzeitgruppe als dünn.

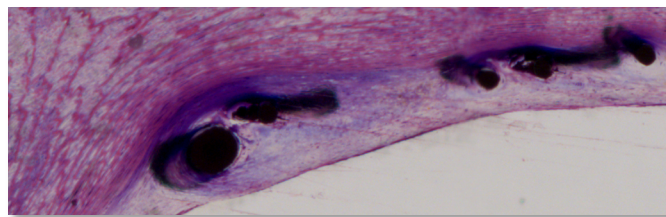


Abbildung 57: Vergrößerung aus Abb. 55 demonstriert die Ausbildung einer dünnen Neointima von $115 \mu\text{m}$ entlang der Stentstreben. Der unterschiedliche Durchmesser der einzelnen Drähte ist ebenfalls gut zu erkennen.

Die Dicke der ausgebildeten Neointima sowie die lokale Durchmesserstenose der Devices in der Aorta abdominalis erwiesen sich im Vergleich zu denen in der A. subclavia signifikant dünner und geringer. Im Mittel war die ausgemessene Dicke der Neointima halb so dick und die Durchmesserstenose halb so groß bei den implantierten Devices in der Aorta abdominalis im Vergleich zu den Devices in der A. subclavia (Tabelle 9). Dies führten wir auf die höhere mechanische Belastung zurück, welche die Devices in der A. subclavia durch ihre unmittelbare Lokalisation zum pulsierenden Herzen erfuhren. Im direkten Vergleich waren

die neointimale Dicke und die Gefäßstenosen der Devices nach 3 und nach 6 Monaten nicht signifikant unterschiedlich zueinander. Aus den Messungen in Tabelle 9 geht jedoch hervor, dass die Dicke der Neointima und die Durchmesserstenose eine abnehmende Tendenz zeigten.

Monate	Dicke der Neointima in μm			Durchmesserstenose in %		
	Distal AS	Aneurysma	AA	Distal AS	Aneurysma	AA
3	138 \pm 20	146 \pm 33	76 \pm 17	11 \pm 4	13 \pm 4	6 \pm 1
6	131 \pm 31	133 \pm 32	66 \pm 17	10 \pm 4	10 \pm 5	4 \pm 2
P-Wert	0,619	0,459	0,270	0,549	0,330	0,085

Tabelle 9: Ausmessungen der intimalen Dicke und der Gefäßstenosen im Überblick

Die Neointima, welche sich an den Stentstreben überstenteter Gefäßabgänge der Aorta abdominalis ausgebildet hat, wies eine Diskontinuität auf (Abb. 58 und 59). Weder in der Kurzzeitgruppe noch in der Langzeitgruppe konnte eine Entzündungsreaktion der implantierten Devices beobachtet werden.

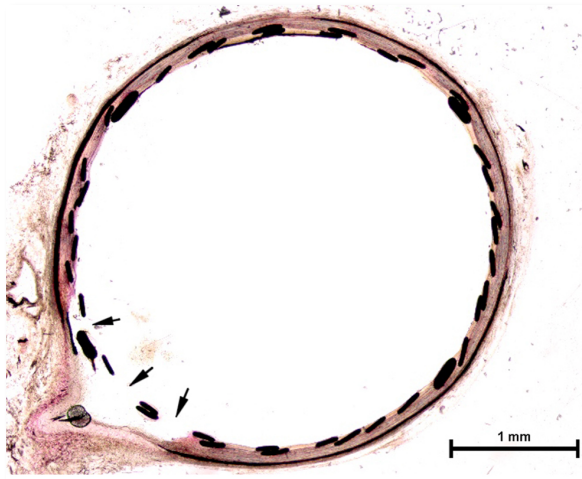


Abbildung 58: Übersichtsaufnahme und Vergrößerung eines HE gefärbten Präparates eines Stents in der Aorta abdominalis mit dünner Neointima von 42 μm .

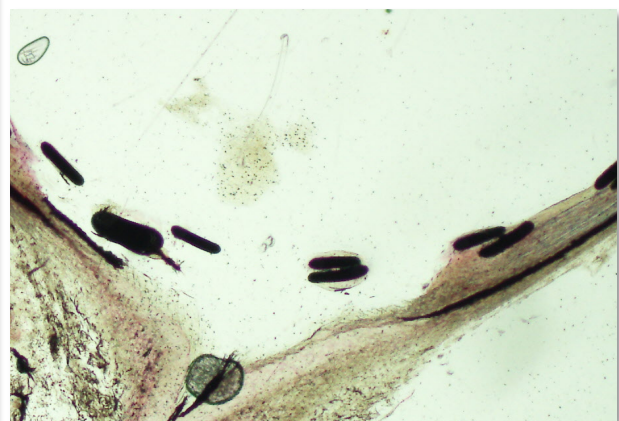


Abbildung 59 : In der Vergrößerung ist eine Diskontinuität der Neointima am überstenteten Gefäßabgang zu erkennen.

4.6.4. Deviceverschlüsse und das Auftreten von ossären Metaplasien

Von den insgesamt drei peripheren Verschlüssen der implantierten Stents wurden zwei in der Kurzzeitgruppe und ein Verschluss in der Langzeitgruppe beobachtet. Durch die extreme Verjüngung der A. subclavia in ihrem Verlauf, zeigten sich die Verschlüsse bereits in der nach einem Monat durchgeführten venösen Kontrollangiographie. Passend dazu beobachteten wir in den histologischen Schnitten eine vollständige Obliteration des Stentlumens durch Bindegewebe (Abb. 60). In diesen Fällen war die Abgrenzung einer Neointima nicht möglich. Die Umwandlung von Bindegewebe in Geflechtknochen im Sinne einer ossären Metaplasie konnte sowohl in den verschlossenen als auch in den offenen Devices beobachtet werden. Solche metaplastische Knochenansammlungen haben sich lediglich in den Devices gezeigt, welche in der A. subclavia implantiert wurden. Insgesamt wurden drei Fälle in der Kurzzeitgruppe und fünf Fälle in der Langzeitgruppe beobachtet. Hier sind wir ebenfalls der Meinung, dass das Auftreten von ossären Metaplasien im Zusammenhang mit der Nähe der Devices zum pulsierenden Herzen und der daraus resultierenden stärkeren mechanischen Belastung steht.



Abbildung 60: Längsschnitt in HE-Färbung eines distalen Deviceverschlusses mit ausgeprägter Bindegewebsformation im Stentlumen. Nachweis von Hämosiderin-Ablagerungen (*schwarzer Pfeil*) und ossären Metaplasien (*grauer Pfeil*) entlang der Stentstreben.

5. Diskussion

Um die bestmögliche Reproduzierbarkeit von intrakraniellen Aneurysmen zu erlangen, entschlossen wir uns für das Bifurkationsaneurysmamodell an New Zealand White Rabbits. Dieses Elastase-induzierte Aneurysmamodell wurde erstmals von Kallmes et al. 1999 veröffentlicht (3, 19) und an unserem Institut 2005 etabliert (46). Idealerweise sollten tierexperimentell induzierte Aneurysmen eine ähnliche Größe und Morphologie wie beim Menschen besitzen, sowie vergleichbaren hämodynamischen Verhältnissen und einem ähnlichen Gerinnungssystem ausgesetzt sein (39, 65-67, 69, 78, 95, 118). Das induzierte Aneurysma befindet sich am Abgang der rechten ACC aus dem Truncus brachiocephalicus, somit herrschen vergleichbare hämodynamische Kräfte wie sie bei intrakraniellen Bifurkationsaneurysmen des Menschen vorkommen. Das Aneurysmamodell hat den Vorteil, dass es ohne chirurgische Vorkenntnisse in kurzer Zeit erlernt werden kann. Es eignet sich besonders gut zur Erprobung von neuen endovaskulären Materialien, allerdings muss berücksichtigt werden, dass es sich um eine extrakranielle Gefäßaussackung handelt. Im Vergleich zu intrakraniellen Aneurysmen beim Menschen müssen hier keine größeren Gefäßkurvaturen überwunden werden, so dass die Kathetermaterialien bezüglich ihrer Flexibilität und Navigierbarkeit nicht in vollem Maße beansprucht werden. Zudem ist zu berücksichtigen, dass intrakranielle Arterien auf eine mechanische Manipulation öfter mit einem Gefäßspasmus reagieren. In unserer Studie konnten keine Vasospasmen beobachtet werden. Bezüglich der Bildgebungsqualität ist zu berücksichtigen, dass sich das Aneurysma an einer Stelle befindet wo es keine Überlagerung durch umliegende Knochen, wie sie bei intrakraniellen Aneurysmen des Menschen zu erwarten sind, kommt. Somit ist eine Verschlechterung der Bildqualität, zumindest in bestimmten Abschnitten der intrakraniellen Gefäße (z.B. im petrosen und kavernoösen Segment der ACI sowie im Siphonabschnitt) zu erwarten.

Durch großzügige Indikationsstellung zur Anwendung von kranialen bildgebenden Verfahren und den Fortschritt der Technik werden intrakranielle Aneurysmen heutzutage mit zunehmender Häufigkeit diagnostiziert. Die Prävalenz inzidenteller intrakranieller Aneurysmen in der Bevölkerung beträgt etwa 3% (129). Durch die Ruptur eines solchen Aneurysmas kommt es zu dem schwerwiegenden Krankheitsbild der SAB. Am häufigsten betroffen sind Personen im mittleren Lebensalter welche mit beiden Füßen im Berufs-/Familienleben stehen. Der oftmals schwere Verlauf einer SAB führt dazu, dass die Hälfte der Patienten neurologische Defizite beibehalten und nur ein Drittel die Wiedereingliederung

in ihren ehemaligen Beruf schafft (103). Aufgrund dessen ist es wichtig, ein individuelles und interdisziplinäres Behandlungskonzept zur optimalen Versorgung von intrakraniellen Aneurysmen zu erstellen.

Lange Zeit war die Versorgung von intrakraniellen Aneurysmen die Domäne der Neurochirurgie. Immer wieder gab es Ansätze, weniger belastende, endovaskuläre Verfahren zu entwickeln, weil manche Aneurysmen aufgrund ihrer Größe und Lokalisation nicht, oder nur mit erhöhtem Risiko operabel sind. Zudem können durch den aufgesetzten Clip kleine, perforierende Arterien verschlossen werden. Zu den neurochirurgisch schwer zu versorgenden Aneurysmen gehören die der A. basilaris und intrakavernös gelegene Aneurysmen der ACI.

Bereits frühzeitig wurde versucht, solche Aneurysmen durch das Einbringen verschiedener Fremdmaterialien auf endovaskulärem Wege zu verschließen. Der erste Durchbruch in der endovaskulären Behandlung von intrakraniellen Aneurysmen gelang Guglielmi 1991 mit der Entwicklung von elektrolytisch ablösbaren Platinspiralen (48, 49). Erst Jahre später konnten verschiedene Studien die Effizienz dieser neuen Behandlungsmethode verdeutlichen. So zeigte die erste Studie (ISAT), die beide Behandlungsmethoden miteinander verglich bereits eine Überlegenheit der endovaskulären Therapie (83, 84). Neuropsychologische Beschwerden sind deutlich geringer ausgeprägt nach endovaskulärem Coiling, als nach neurochirurgischem Clipping (51, 68). Die 2009 veröffentlichten Langzeitergebnisse der ISAT-Studie bestätigten weiterhin ein deutlich reduziertes Mortalitätsrisiko für Patienten mit endovaskulär versorgtem Aneurysma im Vergleich zum neurochirurgischen Clipping (82). Die aktuellste Studie zu diesem Thema wurde 2012 veröffentlicht und ist die sogenannte BRAT-Studie welche ebenfalls die Überlegenheit des endovaskulären Coiling gegenüber dem neurochirurgischen Clipping nachweisen konnte. Zusätzlich kam es erstmalig in den letzten Jahren zu einem verminderten Risiko einer Rezidivblutung in der endovaskulären Gruppe im Vergleich zur neurochirurgischen Gruppe. Dies wurde auf die fortschreitende Entwicklung der verwendeten endovaskulären Materialien seit der ISAT-Studie zurückgeführt (79).

Die endovaskuläre Therapie besitzt heute einen festen Platz in der Versorgung von intrakraniellen Aneurysmen. Die Tendenz zu diesem im Vergleich zum neurochirurgischen Clipping eher jungen Therapieverfahren wird in den nächsten Jahren mit dem wissenschaftlichen Fortschritt weiter wachsen.

Es gibt allerdings weiterhin Aneurysmen die Aufgrund ihrer Lokalisation, Morphologie und Größe eine neurochirurgische sowie neuroradiologische Herausforderung darstellen. Gerade

in der Versorgung von breitbasigen Aneurysmen mit Platinspiralen besteht die Gefahr einer Coilprotrusion in das Gefäßlumen mit nachfolgendem Auftreten von thrombembolischen Ereignissen. Des Weiteren kann es durch eine im Verlauf der Zeit zunehmende Kompaktierung der Coils im Aneurysma zu einer Rekanalisation kommen. Dies kann zu einer Größenprogredienz des Aneurysmas mit erneuter Ruptur führen.

Zur Vorbeugung dieser Problematik kamen 1997 erstmalig weitmaschige Gefäßprothesen, sogenannte Stents zur endovaskulären Aneurysmabehandlung zum Einsatz (54). Die Erfahrungen der letzten Jahre haben gezeigt, dass für den intrakraniellen Gebrauch eine Legierung aus Nickel und Titan aufgrund ihrer hohen Flexibilität und eines „thermischen Gedächtnisses“ in der Herstellung solcher Stents am besten geeignet ist. Solche selbstexpandierbaren Gefäßprothesen werden über dem breitbasigen Aneurysma platziert und verhindern eine Protrusion des Coilmaterials. Zugleich ist es möglich das Aneurysma erneut zu sondieren und gegebenenfalls weitere Platinspiralen zur Embolisation des Aneurysmas einzubringen. Ein alleiniger Einsatz zur Okklusion von intrakraniellen Aneurysmen ist mit solchen Stents wegen ihres weiten Maschensystems jedoch nicht möglich.

Weitere intrakranielle Aneurysmen, bei denen die interventionelle Versorgungsmöglichkeit mittels Coilembolisation an ihre Grenzen stößt, sind fusiforme Aneurysmen, kleine Blisteraneurysmen sowie Dissektions- oder Riesenaneurysmen. Sogenannte „Flow Diverter“ stellen eines der neusten endovaskulären Behandlungskonzepte zur Behandlung solcher Aneurysmen dar. Diese Stents besitzen ein enges Maschensystem und fungieren nach dem Prinzip der Flussumleitung. Erste tierexperimentelle Versuche, Aneurysmen mit alleiniger Verwendung eines Stents zu embolisieren wurden bereits 1994 durchgeführt (42). Ein essentieller Faktor in der Entstehung von intrakraniellen Aneurysmen sind die hämodynamischen Verhältnisse des intrakraniellen Gefäßsystems und die dort an Gefäßaufzweigungen entstehenden Turbulenzen (31, 32, 53).

Ziel eines Flow Diverters ist es deshalb, durch eine Umleitung des Blutstroms, die intraaneurysmalen Flussverhältnisse zu verändern und durch eine daraus resultierende Blutstase sowie Thrombusbildung das Aneurysma zum Verschluss zu bringen. Auf dem Gebiet der Flussumleitung spielen mehrere Eigenschaften der Devices eine wichtige Rolle. Studien konnten zeigen, dass der flussumleitende Effekt dieser Stents zu einem großen Anteil durch die sogenannte Porosität und Porendichte bedingt ist. Unter Porosität versteht man das Verhältnis zwischen der offenen Fläche zur gesamten Fläche des Stents. Die Porendichte beschreibt eine gewisse Porenanzahl auf einer bestimmten Fläche (44, 108, 121). Zusätzlich

wird die Effektivität der Flussumleitung beeinflusst durch die gewählte Devicegröße und den zugrundeliegenden Gefäßverlauf, weil beides zu Veränderungen der Porengröße führen kann (7). Allgemein gilt es den optimalen Kompromiss bezüglich Flexibilität, Sichtbarkeit und des flusslaminierenden Effektes eines FD zu finden. Diesbezüglich geht aus einigen Studien hervor, dass eine Porosität von etwa 70% einen optimalen Kompromiss darstellt und eine höhere Porosität zu Einbußen hinsichtlich der Flexibilität führt (107, 113).

Die ersten beiden Flow Diverter die zur Behandlung von intrakraniellen Aneurysmen zugelassen wurden ist das PED (eV3, Irvine, CA, USA) und der SFD (Balt Extrusion, Montmorency, France). Mittlerweile sind mehrere flusslaminierende Devices auf dem europäischen Markt zugelassen (p 64; Phenox GmbH, Bochum, Deutschland; FRED; Microvention, Tustin, CA, USA). Trotz der Tatsache, dass solche Devices bereits in präklinischen und klinischen Studien gute Ergebnisse bezüglich ihrer technischen Anwendung und effektiven Okklusionsrate von Aneurysmen gezeigt haben (8, 22, 35, 57, 58, 75, 107), ist deren Verwendung weiterhin limitiert. Das in der Literatur beschriebene Auftreten verschiedener Komplikationen ist der Grund für deren limitierten Einsatz. Neben dem Auftreten von thrombembolischen Ereignissen durch das Device selbst kann es zusätzlich durch das enge Maschensystem zu Verschlüssen von überstenteten Gefäßabgängen/Perforatoren kommen, welche ein erhöhtes Risiko für sekundäre Ischämien darstellt (76, 127). Weiterhin besitzen FD durch die hohe Anzahl ihrer Drähte eine vermehrte Thrombogenität und können zu einer Stentthrombose mit daraus resultierender Stentokklusion führen (34, 36). Weitere gefürchtete Komplikationen sind ein verzögertes Wachstum oder sogar eine Ruptur der behandelten Aneurysmen durch die intraaneurysmal induzierte Thrombose und die veränderten Flussverhältnisse (17, 52, 70, 122). Das Prinzip der Flussumleitung ist noch ein sehr junges Therapiekonzept in der Behandlung von intrakraniellen Aneurysmen, besonders zu Beginn wurde in mehreren Studien eine hohe Komplikationsrate durch unvollständige Entfaltung oder Schwierigkeiten in der Platzierung der Devices beschrieben (16). Sogar noch 2012 wurde in einer multizentrischen Studie aus Italien das Auftreten von technischen Problemen bei der Anwendung sowohl des PED als auch des SFD mit 21,6 % beschrieben (13). Die Sichtbarkeit von einigen FD stellt sogar in aktuellen Studien noch ein erhebliches Problem dar und trägt zum Auftreten von Komplikationen bei (98). Die neuesten Studien, welche die bisher vorhandenen Ergebnisse über das PED und den SFD zusammenfassten, ergaben periinterventionelle Komplikationsraten von 12,5% für den SFD und 5,7% für das PED. Insgesamt wurde die kumulative Mortalität mit 4,9% für den SFD und 2,3% für das PED beschrieben (86, 87).

Diese Studien verdeutlichen, dass der Gebrauch solcher relativ neuen Devices erfahrenen Benutzer vorbehalten ist und mit einem erhöhten Risiko im Vergleich zu den bisher bekannten Behandlungsmethoden einhergeht. Hier ist jedoch zu berücksichtigen, dass die mittels FD behandelten Aneurysmen in den meisten Fällen nicht durch herkömmliche Verfahren zu therapieren sind. Sowohl präklinische als auch klinische Studien werden notwendig sein, um FD weiterhin zu verbessern und deren Anwendung in der interventionellen Neuroradiologie zunehmend zu etablieren.

Ziel unserer Studie war es, einen neuentwickelten FD-Prototyp im Tierexperiment zu evaluieren. Das getestete Device stellt wie das PED und der SFD ein selbstexpandierendes Drahtgeflecht aus 48 geflochtenen Drähten dar, im direkten Vergleich bestehen die Drähte jedoch lediglich aus Nitinol, besitzen eine unterschiedliche Stärke und ein neues „closed-loop design“. Hierunter versteht man, dass die Drähte am distalen Deviceende nicht offen nach außen stehen sondern eine Schleife machen und zurück zum proximalen Deviceende geflochten sind. Hier enden alle Drähte in einem proximalen Röntgenmarker, was dazu führt, dass das proximale Deviceende oval und schräg verläuft. Ein weiterer Unterschied ist eine geringere metallische Oberfläche des Devices von 20-25% im Vergleich zum PED (30-35%) und dem SFD (35-55%) sowie eine höhere Porosität von ca. 80%. Ein Flechtwinkel von 55° sorgt für eine stabile Verkürzung sowie Porengröße in unterschiedlichen Gefäßdurchmessern (Tabelle 1).

Insgesamt konnten wir in unsere Studie eine fast vollständige (Grad III) und vollständige Aneurysmaokklusion (Grad IV) in 14 von 18 (78%) Elastase-induzierten Aneurysmen durch den verwendeten FD erreichen. Dabei beobachteten wir vollständige Aneurysmaokklusionen ausschließlich in der Langzeitgruppe. Somit bestätigen unsere Ergebnisse die Theorie, dass sich eine Aneurysmaokklusion unter der Verwendung von flusslaminierenden Devices erst nach einer gewissen Zeit einstellt. Diesbezüglich und aufgrund des beschriebenen Auftretens thrombembolischer Ereignisse stellt die antikoagulative Therapie bei der Verwendung von FD einen wichtigen Aspekt dar. Wir entschieden uns für ein wie beim Menschen angewandtes und etabliertes Schema zur Behandlung von elektiven Aneurysmen, indem wir drei Tage vor Implantation des Stents mit einer doppelten Thrombozytenaggregation aus Aspirin und Clopidogrel begannen und diese bis zum Tag der Operation fortführten. In vergleichbaren tierexperimentellen Studien mit ähnlichen Devices wurden höhere Okklusionsraten beschrieben als in unserer Studie, allerdings wurde die antikoagulative Therapie in diesen Studien nach einem Zeitraum von 10 Tagen (57) und 30 Tagen (107) abgesetzt. Unter diesem

Aspekt nehmen wir an, dass die von uns beobachteten Okklusionsraten unter Berücksichtigung einer fortlaufenden und doppelten Thrombozytenaggregationshemmung durchaus mit diesen Studien verglichen werden können.

Die Sichtbarkeit des verwendeten FD erwies sich durch den vorhandenen proximalen und die distalen Röntgenmarker als sehr gut. Das Maschensystem selbst war nach Implantation wie bei anderen FD (PED und SFD) nicht sichtbar. Besonders die vier distalen Röntgenmarker waren während der Platzierung, besonders zur Beurteilung der distalen Entfaltung des Devices sehr hilfreich. Ein weiterer Vorteil des FD und seines Transportsystems war die flexible Repositionierbarkeit in den Mikrokatheter während des Absetzmanövers nach einer fast vollständigen Entfaltung von ca. 95%. Dieses Manöver war jederzeit möglich, solange der distale Röntgenmarker des Mikrokatheters distal des proximalen Röntgenmarkers des Devices war. Der maßgebliche Nachteil des FD war seine eingeschränkte Flexibilität, welche die Platzierung in einem kurvigen Gefäßverlauf herausfordernd gestaltete. Die erschwerten Bedingungen, sowie die unmittelbare Nähe zum schlagenden Herzen der Tiere führten in Kombination mit dem oval und schräg zulaufende proximalen Stentende zu einer unvollständigen Überdeckung des Aneurysmahalses nach Implantation in zwei Fällen. Trotz der Tatsache, dass der proximale Röntgenmarker des FD proximal des Aneurysmahalses abgesetzt wurde, konnte keine vollständige Überdeckung des Aneurysmahalses erreicht werden, weil die überstentete Strecke weniger als 10 mm betrug. Dies führte in diesen beiden Fällen zu einer unzureichenden Versorgung des Aneurysmas durch eine fehlende angiographische Okklusion (Grad 0). Trotz unvollständiger Überdeckung des Aneurysmahalses konnte histologisch jedoch eine fortschreitende Aneurysmaokklusion durch eine kleine Thrombusformation im Aneurysma nachgewiesen werden. Wir sind der Annahme, dass die verminderte Flexibilität des FD hauptsächlich durch das „closed-loop design“, welches sämtliche Drähte in einem proximalen Röntgenmarker bündelt, und die unterschiedliche Drahtstärke hervorgerufen wird. Die stärkeren Drähte mit einem Durchmesser von 85 µm konnten nicht zu einer besseren Sichtbarkeit des Devices beitragen und haben sich eher nachteilig auf die Flexibilität ausgewirkt. Zusätzlich ist anzunehmen, dass die relative hohe Porosität von ca. 80% ebenfalls zu einem Anteil der verminderten Flexibilität beigetragen hat.

Nichtsdestotrotz kam es in unserer Studie bei der Positionierung der Devices weder zu Fehlöffnungen, noch konnten wir Entfaltungsversager beobachten. Alle 37 Devices zeigten eine spontane Öffnung des distalen Endes sobald dieses aus dem Mikrokatheter entlassen

wurde. Lediglich bei drei Devices zeigte sich die distale Deviceöffnung nicht vollständig, was durch die distalen Röntgenmarker klar zu erkennen war. In diesen Fällen beobachteten wir distale Deviceverschlüsse bereits in der einmonatigen venösen Kontrollangiographie, welche durch die extreme Überdimensionierung der Stents in der peripheren A. subclavia zustande kamen. Die von uns verwendeten Devices besaßen alle einen Durchmesser von 4,5 mm, dementsprechend lag der therapeutische Gefäßdurchmesser, in dem die Stents verwendet werden sollten, zwischen 3-5 mm. Der ausgeprägte Kalibersprung der A. subclavia, in unseren Fällen von < 3 mm, ist ein bekanntes Problem des Kaninchenmodells. Somit konnten wir ebenfalls das Verhalten sowie die Belastbarkeit des Devices unter extremen Bedingungen untersuchen und zeigen, dass bei einer Überdimensionierung des getesteten FD mit einem Gefäßverschluss zu rechnen ist. Dementsprechend sollten in der klinischen Anwendung größere Kalibersprünge in der Anwendung von FD vermieden werden.

Sekundär ischämische Ereignisse nach Implantation eines FD durch Okklusion von überstenteten Gefäßabgängen/Perforatoren sind eine gefürchtete Komplikation in der Anwendung von FD. Mehrere Studien haben bereits gezeigt das die Aorta abdominalis von Kaninchen ein geeignetes Gefäß darstellt um die Offenheitsrate von überstenteten Gefäßabgängen zu beurteilen (57, 107). Sogar nach Implantation von mehreren Flow Divertern (PED) in Teleskoptechnik konnte in einer Studie beobachtet werden, dass die überstenteten Gefäßabgänge nach 12 Monaten durchgängig blieben (21). In unserer Studie zeigten sich die überstenteten Gefäßabgänge sowohl in der Aorta abdominalis als auch in der A. subclavia über den gesamten Beobachtungszeitraum durchgängig. Passend dazu konnte die histologische Auswertung eine diskontinuierliche Neointima entlang den Stentstreben von überdeckten Gefäßabgängen nachweisen. Zumal die kleinsten überstenteten Gefäße, Lumbalarterien mit einem Gefäßdurchmesser von 1.2 ± 0.2 mm waren, kann die Durchgängigkeit von dünneren Gefäßabgängen/Perforatoren durch unsere Studie nicht beurteilt werden.

Die in unserer Studie beobachtete Dicke der ausgebildeten Neointima entlang den Stentstreben und die daraus resultierende lokale Gefäßstenose ist vergleichbar mit anderen tierexperimentellen Studien und während des gesamten Beobachtungszeitraumes als moderat einzustufen (21, 57, 107). Eine Abnahme der neointimalen Dicke im Verlauf der Zeit, wie sie in anderen Studien beschrieben wurde, ist erst ab dem 6 Monat zu erwarten und konnte dementsprechend in unserer Studie statistisch nicht bestätigt werden (6, 107). Die Ausmessungen über die neointimale Dicke und lokale Durchmesserstenose zeigten jedoch

nach 6 Monaten bereits eine abfallende Tendenz. Für die Tatsache, dass die neointimale Dicke der Devices in der A. subclavia signifikant größer im Vergleich zu denen in der Aorta abdominalis war, konnten wir in der Literatur keine Erklärung finden. Wir sind der Annahme, dass die unmittelbare Nähe der Devices in der A. subclavia zum pulsierenden Herzen und dadurch bedingte höhere mechanische Belastung mit der Ausbildung einer dickeren Neointima zusammenhängt. Beim Menschen sind solche extremen Belastungen nicht vorzufinden. Weil überschießende Intimaproliferationen von FD in der Literatur beschrieben sind, ist es wichtig in der klinischen Anwendung regelmäßige Kontrollangiographien durchzuführen. Wir beobachteten während des gesamten Beobachtungszeitraumes weder einer überschießende Intimaproliferation noch eine entzündliche Reaktion gegenüber den Stentstreben.

Ebenfalls im Zusammenhang mit der höheren mechanischen Belastung haben wir das vermehrte Auftreten von ossären Metaplasien an den Stentstreben der Devices in der A. subclavia erklärt. Diese traten hauptsächlich an den Devices in der A. subclavia auf und waren vermehrt in der Langzeitgruppe nachzuweisen. Solche Metaplasien wurden bereits zuvor in tierexperimentellen Studien an Kaninchen, sowohl nach der Behandlung mit intraaneurysmalen Coils als auch nach der Implantation von FD beschrieben. Eine plausible Erklärung in der aktuellen Literatur gibt es hierfür ebenfalls nicht, sodass die Ursache des Auftretens von ossären Metaplasien letztendlich ungeklärt bleibt.

Zusammenfassend hat der von uns getestete FD bestätigt, dass eine vollständige Aneurysmaokklusion durch das Prinzip der Flussumleitung erst nach einer gewissen Zeit erreicht werden kann. Diesbezüglich eignet sich das Device vor allem für die Behandlung von unrupturierten Aneurysmen. Die erzielten Okklusionsraten der Aneurysmen waren unter einer durchgehenden doppelten antikoagulativen Therapie sehr vielversprechend. Trotz einer guten Sichtbarkeit des Devices durch proximale und distale Röntgenmarker traten aufgrund der geringen Flexibilität in Kombination mit dem proximalen Stentdesign Schwierigkeiten bei der genauen Positionierung über dem Aneurysmahals auf, trotz der Tatsache, dass der Stent eine sehr gute Repositionierbarkeit in den Mikrokatheter aufweist. Aufgetretene Deviceverschlüsse konnten im Rahmen einer extremen Überdimensionierung durch die zugrundeliegende Gefäßanatomie der Kaninchen erklärt werden. Im gesamten Beobachtungszeitraum kam es weder zu einer überschießenden Intimaproliferation noch zu einer Entzündungsreaktion oder zu einem Verschluss von überstenteten Gefäßabgängen. Aufgrund des „closed-loop design“ und der unterschiedlichen Drahtstärke bezweifeln wir,

dass das Device flexibel genug ist, um den Gefäßanforderungen beim Menschen gerecht zu werden und gleichzeitig eine sichere Behandlung von intrakraniellen Aneurysmen zu erlauben. Nichtsdestotrotz handelt es sich bei dem evaluierten Device lediglich um einen FD-Prototyp. Mit den gewonnenen Daten und Erkenntnissen dieser Studie ist eine entsprechende Überarbeitung des Designs bezüglich der Flexibilität unter Erhalt der Repositionierbarkeit wünschenswert, um dieses Device für die erfolgreiche Therapie von intrakraniellen Aneurysmen einsetzen zu können. Nachfolgende Studien sollten untersuchen, ob die Okklusionsrate der Aneurysmen durch Absetzen eines der antikoagulativen Medikamente nach einem bestimmten Zeitraum gesteigert werden kann. Des Weiteren sollte die neointimale Dicke zwischen den Devices in den unterschiedlichen Gefäßabschnitten im Kaninchen miteinander verglichen werden, sowie das Auftreten von ossären Metaplasien im Zusammenhang mit der mechanischen Belastung weiter untersucht werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Ahlhelm F, Roth C, Kaufmann R, Schulte-Altendorneburg G, Romeike BFM, Reith W (2007) Treatment of wide-necked intracranial aneurysms with a novel self-expanding two-zonal endovascular stent device. *Neuroradiology* 49: 1023–1028.
2. Alshekhlee A, Mehta S, Edgell RC, Vora N, Feen E, Mohammadi A, Kale SP, Cruz-Flores S (2010) Hospital mortality and complications of electively clipped or coiled unruptured intracranial aneurysm. *Stroke* 41: 1471–1476.
3. Altes TA, Cloft HJ, Short JG, DeGast A, Do HM, Helm GA, Kallmes DF (2000) ARRS Executive Council Award. Creation of saccular aneurysms in the rabbit: a model suitable for testing endovascular devices. *AJR Am J Roentgenol* 174: 349–354.
4. Amenta PS, Dalyai RT, Kung D, Toporowski A, Chandela S, Hasan D, Gonzalez LF, Dumont AS, Tjoumakaris SI, Rosenwasser RH, Maltenfort MG, Jabbour PM (2012) Stent-assisted coiling of wide-necked aneurysms in the setting of acute subarachnoid hemorrhage: experience in 65 patients. *Neurosurgery* 70: 1415–1429.
5. Andrés M Lozano, Richard Leblanc (1987) Familial intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 66:522-528.
6. Asakura M, Ueda Y, Nanto S, Hirayama A, Adachi T, Kitakaze M, Hori M, Kodama K (1998) Remodeling of in-stent neointima, which became thinner and transparent over 3 years: serial angiographic and angioscopic follow-up. *Circulation* 97: 2003–2006.
7. Aurboonyawat T, Blanc R, Schmidt P, Piotin M, Spelle L, Nakib A, Moret J (2011) An in vitro study of silk stent morphology. *Neuroradiology* 53: 659–667.
8. Becske T, Kallmes DF, Saatci I, McDougall CG, Szikora I, Lanzino G, Moran CJ, Woo HH, Lopes DK, Berez AL, Cher DJ, Siddiqui AH, Levy EI, Albuquerque FC, Fiorella DJ, Berentei Z, Marosfoi M, Cekirge SH, Nelson PK (2013) Pipeline for Uncoilable or Failed Aneurysms: Results from a Multicenter Clinical Trial. *Radiology* 267: 858–868.
9. Berg ter HW, Bijlsma JB, Veiga Pires JA, Ludwig JW, van der Heiden C, Tulleken CA, Willemsse J (1986) Familial association of intracranial aneurysms and multiple congenital anomalies. *Arch Neurol* 43: 30–33.
10. Berge J, Biondi A, Machi P, Brunel H, Pierot L, Gabrillargues J, Kadziolka K, Barreau X, Dousset V, Bonafé A (2012) Flow-diverter silk stent for the treatment of intracranial aneurysms: 1-year follow-up in a multicenter study. *AJNR Am J Neuroradiol* 33: 1150–1155.
11. Bosmans H, Wilms G, Marchal G, Demaerel P (1995) Characterisation of intracranial aneurysms with MR angiography. *Neuroradiology* 37:262-266.
12. Brassel F, Rademaker J, Haupt C, Becker H (2001) Intravascular stent placement for a fusiform aneurysm of the posterior cerebral artery: case report. *Eur Radiol* 11: 1250–1253.
13. Briganti F, Napoli M, Tortora F, Solari D, Bergui M, Boccardi E, Cagliari E, Castellan L, Causin F, Ciceri E, Cirillo L, De Blasi R, Delehaye L, Di Paola F, Fontana A, Gasparotti R, Guidetti G, Divenuto I, Iannucci G, Isalberti M, Leonardi M, Lupo F, Mangiafico S, Manto A, Menozzi R, Muto M, Nuzzi NP, Papa R, Petralia B, Piano M, Resta M, Padolecchia R, Saletti A, Sirabella G, Bolgè LPV (2012) Italian multicenter experience with flow-diverter devices for intracranial unruptured aneurysm treatment with periprocedural complications-a retrospective data analysis. *Neuroradiology* 54: 1145–1152.
14. Byrne J, Guglielmi G (1998) Endovascular treatment of intracranial aneurysms. Springer, Heidelberg.

15. Byrne J, Szikora I (2012) Flow Diverters in the Management of Intracranial Aneurysms: A Review. *EJMINT Original Article*: 1225000057.
16. Byrne JV, Beltechi R, Yarnold JA, Birks J, Kamran M (2010) Early Experience in the Treatment of Intra-Cranial Aneurysms by Endovascular Flow Diversion: A Multicentre Prospective Study. *PLoS ONE* 5: e12492.
17. Cebal JR, Mut F, Raschi M, Scrivano E, Ceratto R, Lylyk P, Putman CM (2011) Aneurysm rupture following treatment with flow-diverting stents: computational hemodynamics analysis of treatment. *AJNR Am J Neuroradiol* 32: 27–33.
18. Chyatte D, Reilly J, Tilson MD (1990) Morphometric analysis of reticular and elastin fibers in the cerebral arteries of patients with intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 26: 939–943.
19. Cloft HJ, Altes TA, Marx WF, Raible RJ, Hudson SB, Helm GA, Mandell JW, Jensen ME, Dion JE, Kallmes DF (1999) Endovascular creation of an in vivo bifurcation aneurysm model in rabbits. *Radiology* 213: 223–228.
20. da Rocha AJ, da Silva CJ, Gama HPP, Baccin CE, Braga FT, Cesare F de A, Veiga JCE (2006) Comparison of magnetic resonance imaging sequences with computed tomography to detect low-grade subarachnoid hemorrhage: Role of fluid-attenuated inversion recovery sequence. *J Comput Assist Tomogr* 30: 295–303.
21. Dai D, Ding YH, Kadirvel R, Rad AE, Lewis DA, Kallmes DF (2012) Patency of branches after coverage with multiple telescoping flow-diverter devices: an in vivo study in rabbits. *AJNR Am J Neuroradiol* 33: 171–174.
22. Diaz O, Gist TL, Manjarez G, Orozco F, Almeida R (2013) Treatment of 14 intracranial aneurysms with the FRED system. *J Neurointerv Surg* doi: 10.1136/neurintsurg-2013-010917.
23. Ding YH, Dai D, Danielson MA, Kadirvel R, Lewis DA, Cloft HJ, Kallmes DF (2007) Control of aneurysm volume by adjusting the position of ligation during creation of elastase-induced aneurysms: a prospective study. *AJNR Am J Neuroradiol* 28: 857–859.
24. Dion JE, Gates PC, Fox AJ, Barnett HJ, Blom RJ (1987) Clinical events following neuroangiography: a prospective study. *Stroke* 18: 997–1004.
25. Dotter CT, Buschmann RW, McKinney MK, Rösch J (1983) Transluminal expandable nitinol coil stent grafting: preliminary report. *Radiology* 147: 259–260.
26. Dotter CT, Judkins MP (1964) Transluminal Treatment of Arteriosclerotic Obstruction : Description of a New Technic and a Preliminary Report of Its Application. *Circulation* 30: 654–670.
27. Dotter CT (1969) Transluminally-placed Coilspring Endarterial Tube Grafts: Long-term Patency in Canine Popliteal Artery. *Investigative Radiology* 4: 329–332.
28. Eppinger H (1887) Pathogenesis, Histogenesis und Aetiologie der Aneurysmen, einschliesslich des Aneurysma equi verminosum. *Arch klin Chir* 35:1-563.
29. Feigin VL, Rinkel GJE, Lawes CMM, Algra A, Bennett DA, van Gijn J, Anderson CS (2005) Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke* 36: 2773–2780.
30. Feldman RL, Trigg L, Gaudler J, Galat J (1996) Use of coronary Palmaz-Schatz stent in the percutaneous treatment of an intracranial carotid artery stenosis. *Cathet Cardiovasc Diagn* 38: 316–319.
31. Ferguson GG (1970) Turbulence in human intracranial saccular aneurysms. *J Neurosurg* 33:485-497.

32. Ferguson GG (1972) Physical factors in the initiation, growth, and rupture of human intracranial saccular aneurysms. *J Neurosurg* 37: 666–677.
33. Fiorella D, Albuquerque FC, Deshmukh VR, McDougall CG (2005) Usefulness of the Neuroform stent for the treatment of cerebral aneurysms: results at initial (3-6-mo) follow-up. *Neurosurgery* 56: 1191–1201.
34. Fiorella D, Hsu D, Woo HH, Tarr RW, Nelson PK (2010) Very late thrombosis of a pipeline embolization device construct: case report. *Neurosurgery* 67: onsE313–314.
35. Fiorella D, Woo HH, Albuquerque FC, Nelson PK (2008) Definitive reconstruction of circumferential, fusiform intracranial aneurysms with the pipeline embolization device. *Neurosurgery* 62: 1115–1120.
36. Fischer S, Vajda Z, Aguilar Perez M, Schmid E, Hopf N, Bänzner H, Henkes H (2021) Pipeline embolization device (PED) for neurovascular reconstruction: initial experience in the treatment of 101 intracranial aneurysms and dissections. *Neuroradiology* 54: 369–382.
37. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM (1980) Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery* 6: 1–9.
38. Forbus W (1930) On the origin of miliary aneurysms of the superficial cerebral arteries. *Bull Johns Hopkins Hosp* 47:239.
39. Forrest MD, O'Reilly GV (1989) Production of experimental aneurysms at a surgically created arterial bifurcation. *AJNR Am J Neuroradiol* 10: 400–402.
40. Fujiwara NH, Cloft HJ, Marx WF, Short JG, Jensen ME, Kallmes DF (2001) Serial angiography in an elastase-induced aneurysm model in rabbits: evidence for progressive aneurysm enlargement after creation. *AJNR Am J Neuroradiol* 22: 698–703.
41. Gallas S, Januel AC, Pasco A, Drouineau J, Gabrillargues J, Gaston A, Cognard C, Herbreteau D (2009) Long-term follow-up of 1036 cerebral aneurysms treated by bare coils: a multicentric cohort treated between 1998 and 2003. *AJNR Am J Neuroradiol* 30: 1986–1992.
42. Geremia G, Haklin M, Brennecke L (1994) Embolization of experimentally created aneurysms with intravascular stent devices. *AJNR Am J Neuroradiol* 15: 1223–1231.
43. Gieteling EW, Rinkel GJE (2003) Characteristics of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage in patients with polycystic kidney disease. *J Neurol* 250: 418–423.
44. Gross BA, Frerichs KU (2013) Stent usage in the treatment of intracranial aneurysms: past, present and future. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84:244–253.
45. Grunwald IQ, Holst B, Möller V, Reith W (2002) Clinic, diagnosis, and therapy of subarachnoidal hemorrhage. *Radiologe* 42: 860–870.
46. Grunwald IQ, Romeike BFM, Roth C, Struffert T, Eymann R, Reith W (2005) Anticoagulation regimes and their influence on the occlusion rate of aneurysms: an experimental study in rabbits. *Neurosurgery* 57: 1048–55.
47. Grüntzig A, Hopff H (1974) Percutaneous recanalization after chronic arterial occlusion with a new dilator-catheter (modification of the Dotter technique). *Dtsch med Wochenschr* 99: 2502–2505.
48. Guglielmi G, Viñuela F, Dion J, Duckwiler G (1991) Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 2: Preliminary clinical experience. *J Neurosurg* 75: 8–14.
49. Guglielmi G, Viñuela F, Sepetka I, Macellari V (1991) Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 1: Electrochemical basis, technique, and experimental results. *J Neurosurg* 75: 1–7.

50. Hackney DB, Lesnick JE, Zimmerman RA, Grossman RI, Goldberg HI, Bilaniuk LT (1986) MR identification of bleeding site in subarachnoid hemorrhage with multiple intracranial aneurysms. *J Comput Assist Tomogr* 10: 878–880.
51. Hadjivassiliou M, Tooth CL, Romanowski CAJ, Byrne J, Battersby RDE, Oxbury S, Crewswell CS, Burkitt E, Stokes NA, Paul C, Mayes AR, Sagar HJ (2001) Aneurysmal SAH: Cognitive outcome and structural damage after clipping or coiling. *Neurology* 56: 1672–1677.
52. Hampton T, Walsh D, Tolia C, Fiorella D (2011) Mural destabilization after aneurysm treatment with a flow-diverting device: a report of two cases. *J Neurointerv Surg* 3: 167–171.
53. Hassler O (1961) Morphological studies on the large cerebral arteries, with reference to the aetiology of subarachnoid haemorrhage. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 154: 1–145.
54. Higashida RT, Smith W, Gress D, Urwin R, Dowd CF, Balousek PA, Halbach VV (1997) Intravascular stent and endovascular coil placement for a ruptured fusiform aneurysm of the basilar artery. Case report and review of the literature. *J Neurosurg* 87: 944–949.
55. Inagawa T, Kamiya K, Ogasawara H, Yano T (1987) Rebleeding of ruptured intracranial aneurysms in the acute stage. *Surg Neurol* 28: 93–99.
56. Ingall T, Asplund K, Mähönen M, Bonita R (2000) A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study. *Stroke* 31: 1054–1061.
57. Kallmes DF, Ding YH, Dai D, Kadirvel R, Lewis DA, Cloft HJ (2007) A new endoluminal, flow-disrupting device for treatment of saccular aneurysms. *Stroke* 38: 2346–2352.
58. Kallmes DF, Ding YH, Dai D, Kadirvel R, Lewis DA, Cloft HJ (2009) A second-generation, endoluminal, flow-disrupting device for treatment of saccular aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* 30: 1153–1158.
59. Kamran M, Yarnold J, Grunwald IQ, Byrne JV (2011) Assessment of angiographic outcomes after flow diversion treatment of intracranial aneurysms: a new grading schema. *Neuroradiology* 53: 501–508.
60. Kang H-S, Han MH, Kwon BJ, Jung C, Kim J-E, Kwon O-K, Oh CW (2010) Is clopidogrel premedication useful to reduce thromboembolic events during coil embolization for unruptured intracranial aneurysms? *Neurosurgery* 67: 1371–1376.
61. Kassell N, Sasaki T, Colohan A (1985) Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 16:562-572.
62. Kassell N (1953) Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique. *Acta radiol* 39: 368–376.
63. Kayembe KN, Sasahara M, Hazama F (1984) Cerebral aneurysms and variations in the circle of Willis. *Stroke* 15: 846–850.
64. Keedy A (2006) An overview of intracranial aneurysms. *Mcgill J Med* 9: 141–146.
65. Kerber CW, Heilman CB (1992) Flow dynamics in the human carotid artery: I. Preliminary observations using a transparent elastic model. *AJNR Am J Neuroradiol* 13: 173–180.
66. Kerber CW, Liepsch D (1994) Flow dynamics for radiologists. I. Basic principles of fluid flow. *AJNR Am J Neuroradiol* 15: 1065–1075.
67. Kerber CW, Liepsch D (1994) Flow dynamics for radiologists. II. Practical considerations in the live human. *AJNR Am J Neuroradiol* 15: 1076–1086.

68. Koivisto T, Vanninen R, Hurskainen H, Saari T, Hernesniemi J, Vapalahti M (2000) Outcomes of early endovascular versus surgical treatment of ruptured cerebral aneurysms. A prospective randomized study. *Stroke* 31: 2369–2377.
69. Kondo S, Hashimoto N, Kikuchi H, Hazama F, Nagata I, Kataoka H (1997) Cerebral aneurysms arising at nonbranching sites. An experimental Study. *Stroke* 28: 398–403; discussion 403–404.
70. Kulcsar Z, Houdart E, Bonafé A, Parker G, Millar J, Goddard AJP, Renowden S, Gál G, Turowski B, Mitchell K, Gray F, Rodriguez M, van den Berg R, Gruber A, Desal H, Wanke I, Rüfenacht DA (2011) Intra-aneurysmal thrombosis as a possible cause of delayed aneurysm rupture after flow-diversion treatment. *AJNR Am J Neuroradiol* 32: 20–25.
71. Kühn AL, Roth C, Romeike B, Grunwald IQ (2009) Treatment of elastase-induced intracranial aneurysms in New Zealand white rabbits by use of a novel neurovascular embolization stent device. *Neuroradiology* doi: 10.1007/s00234-009-0605-9.
72. Layton KF, Cloft HJ, Gray LA, Lewis DA, Kallmes DF (2007) Balloon-Assisted Coiling of Intracranial Aneurysms: Evaluation of Local Thrombus Formation and Symptomatic Thromboembolic Complications. *AJNR Am J Neuroradiol* 28: 1172–1175.
73. Li M, Gao B, Fang C, Gu B, Cheng Y, Wang W, Scotti G (2006) Angiographic follow-up of cerebral aneurysms treated with Guglielmi detachable coils: an analysis of 162 cases with 173 aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* 27: 1107–1112.
74. Lubicz B, Collignon L, Raphaeli G, Pruvo J-P, Bruneau M, De Witte O, Leclerc X (2010) Flow-diverter stent for the endovascular treatment of intracranial aneurysms: a prospective study in 29 patients with 34 aneurysms. *Stroke* 41: 2247–2253.
75. Lylyk P, Miranda C, Ceratto R, Ferrario A, Scrivano E, Luna HR, Berez AL, Tran Q, Nelson PK, Fiorella D (2009) Curative endovascular reconstruction of cerebral aneurysms with the pipeline embolization device: The Buenos Aires experience. *Neurosurgery* 64: 632–642.
76. Maimon S, Gonen L, Nossek E, Strauss I, Levite R, Ram Z (2012) Treatment of intracranial aneurysms with the SILK flow diverter: 2 years' experience with 28 patients at a single center. *Acta Neurochir* 154: 979–987.
77. Makkar RR, Eigler NL, Kaul S, Frimerman A, Nakamura M, Shah PK, Forrester JS, Herbert J-M, Litvack F (1998) Effects of clopidogrel, aspirin and combined therapy in a porcine ex vivo model of high-shear induced stent thrombosis. *Eur Heart J* 19: 1538–1546.
78. Manning P, Ringler D (1994) The biology of the laboratory rabbit. 2nd ed. San Diego, California. *Academic Press* 471.
79. McDougall CG, Spetzler RF, Zabramski JM, Partovi S, Hills NK, Nakaji P, Albuquerque FC (2012) The Barrow Ruptured Aneurysm Trial. *J Neurosurg* 116: 135–144.
80. Mitchell P, Kerr R, Mendelow AD, Molyneux A (2008) Could late rebleeding overturn the superiority of cranial aneurysm coil embolization over clip ligation seen in the International Subarachnoid Aneurysm Trial. *J Neurosurg* 108: 437–442.
81. Mohr G, Ferguson G, Khan M, Malloy D, Watts R, Benoit B, Weir B (1983) Intraventricular hemorrhage from ruptured aneurysm. *J Neurosurg* 58:482-487.
82. Molyneux A, Kerr R, Birks J, Ramzi N (2009) Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death, or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): long-term follow-up. *Lancet Neurol* 8: 427–33.
83. Molyneux A, Kerr R, Stratton I, Sandercock P, Clarke M, Shrimpton J, Holman R (2002) International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group. :International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in

- 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet* 360: 1267–1274.
84. Molyneux AJ, Kerr RSC, Yu L-M, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, Sandercock P (2005) International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet* 366: 809–817.
85. Moret J, Pierot L, Boulin A (1994) Remodelling of the arterial wall of the parent vessel in the endovascular treatment of intracranial aneurysms. *Neuroradiology* 36: S83.
86. Murthy SB, Shah S, Shastri A, Venkatasubba Rao CP, Bershada EM, Suarez JI (2013) The SILK flow diverter in the treatment of intracranial aneurysms. *J Clin Neurosci* doi: 10.1016/j.jocn.2013.07.006.
87. Murthy SB, Shah S, Venkatasubba Rao CP, Bershada EM, Suarez JI (2013) Treatment of unruptured intracranial aneurysms with the pipeline embolization device. *J Clin Neurosci* doi: 10.1016/j.jocn.2013.03.014.
88. Nelson PK, Lylyk P, Szikora I, Wetzel SG, Wanke I, Fiorella D (2011) The pipeline embolization device for the intracranial treatment of aneurysms trial. *AJNR Am J Neuroradiol* 32: 34–40.
89. Ozsarlak O, Van Goethem JW, Maes M, Parizel PM (2004) MR angiography of the intracranial vessels: technical aspects and clinical applications. *Neuroradiology* 46: 955–972.
90. Papanagiotou P, Grunwald IQ, Politi M, Struffert T, Ahlhelm F, Reith W (2006) Vascular anomalies of the cerebellopontine angle. *Radiologe* 46: 216–222.
91. Pepin M, Schwarze U, Superti-Furga A, Byers PH (2000) Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type. *N Engl J Med* 342: 673–680.
92. Phillips LH, Whisnant JP, O'Fallon WM, Sundt TM (1980) The unchanging pattern of subarachnoid hemorrhage in a community. *Neurology* 30: 1034–1040.
93. Phuong LK, Link M, Wijdicks E (2002) Management of intracranial infectious aneurysms: a series of 16 cases. *Neurosurgery* 51: 1145–51; discussion 1151–1142.
94. Pierot L (2011) Flow diverter stents in the treatment of intracranial aneurysms: Where are we? *Neuroradiology* 38: 40-46.
95. Pile-Spellman J, Wu J (1997) Coil embolization of aneurysms: angiographic and histologic changes. *AJNR Am J Neuroradiol* 18: 43-44.
96. Piske RL, Kanashiro LH, Paschoal E, Agner C, Lima SS, Aguiar PH (2009) Evaluation of Onyx HD-500 embolic system in the treatment of 84 wide-neck intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 64: 865–875.
97. Raaymakers TWM, Rinkel GJE, Limburg M, Algra A (1998) Mortality and Morbidity of Surgery for Unruptured Intracranial Aneurysms : A Meta-Analysis. *Stroke* 29:1531-1538.
98. Rajpal G, Estrade L, Kadzioloka K, Pierot L (2013) Flow diverter neuroendovascular stents - Reconstructive endovascular treatment of intracranial aneurysms - Single centre experience. *Indian J Neurosurg* 2: 182.
99. Raps EC, Rogers JD, Galetta SL, Solomon RA, Lennihan L, Klebanoff LM, Fink ME (1993) The clinical spectrum of unruptured intracranial aneurysms. *Arch Neurol* 50: 265–268.
100. Redekop G, TerBrugge K, Montanera W, Willinsky R (1998) Arterial aneurysms associated with cerebral arteriovenous malformations: classification, incidence, and risk of hemorrhage. *J Neurosurg* 89: 539–546.

101. Reith W (2011) Endovascular therapy options for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Radiologe* 51: 113–119.
102. Rinkel GJ, Djibuti M, Algra A, van Gijn J (1998) Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke* 29: 251–256.
103. Rinkel GJE, Algra A (2011) Long-term outcomes of patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet Neurol* 10: 349–356.
104. Rowe AJ, Finlay HM, Canham PB (2003) Collagen biomechanics in cerebral arteries and bifurcations assessed by polarizing microscopy. *J Vasc Res* 40: 406–415.
105. Ruigrok YM, Rinkel GJ (2010) From GWAS to the clinic: risk factors for intracranial aneurysms. *Genome Med* 2: 61.
106. Ruigrok YM, Rinkel GJE, Algra A, Raaymakers TWM, van Gijn J (2004) Characteristics of intracranial aneurysms in patients with familial subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 62: 891–894.
107. Sadasivan C, Cesar L, Seong J, Rakian A, Hao Q, Tio FO, Wakhloo AK, Lieber BB (2009) An Original Flow Diversion Device for the Treatment of Intracranial Aneurysms: Evaluation in the Rabbit Elastase-Induced Model. *Stroke* 40: 952–958.
108. Sadasivan C, Lieber BB, Gounis MJ, Lopes DK, Hopkins LN (2002) Angiographic quantification of contrast medium washout from cerebral aneurysms after stent placement. *AJNR Am J Neuroradiol* 23: 1214–1221.
109. Schievink W, Tamargo R, Conway J (1999) Marfan Syndrome and Intracranial Aneurysms• Response. *Stroke* 30:2759-2768.
110. Schievink WI, Parisi JE, Piepgras DG, Michels VV (1997) Intracranial Aneurysms in Marfan's Syndrome: An Autopsy Study. *Neurosurgery* 41: 866.
111. Schievink WI (1997) Genetics of Intracranial Aneurysms. *Neurosurgery* 40: 651.
112. Schievink WI (2004) Cerebrovascular Involvement in Ehlers-Danlos Syndrome. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 6: 231–236.
113. Seong J, Wakhloo AK, Lieber BB (2007) In vitro evaluation of flow divertors in an elastase-induced saccular aneurysm model in rabbit. *J Biomech Eng* 129: 863–872.
114. Serbinenko FA (1974) Balloon catheterization and occlusion of major cerebral vessels. *J Neurosurg* 41: 125–145.
115. Stehbens WE (1963) Aneurysms and Anatomical Variation of Cerebral Arteries. *Arch Pathol* 75: 45–64.
116. Stehbens WE (1963) Histopathology of cerebral aneurysms. *Arch Neurol* 8: 272–285.
117. Stehbens WE (1989) Etiology of intracranial berry aneurysms. *J Neurosurg* 70: 823–831.
118. Svendsen E, Tindall AR (1981) Raised blood pressure and endothelial cell injury in rabbit aorta. *Acta Pathol Microbiol Scand A* 89: 325–334.
119. Swietaszczyk C, Maciaczyk J, Tafil-Klawe M, Kasprzak HA (2004) What is the origin of cerebral aneurysms. *Przegl Lek* 61: 115–119.
120. Szikora I, Berentei Z, Kulcsar Z, Marosfoi M, Vajda ZS, Lee W, Berez A, Nelson PK (2010) Treatment of intracranial aneurysms by functional reconstruction of the parent artery: the Budapest experience with the pipeline embolization device. *AJNR Am J Neuroradiol* 31: 1139–1147.

121. Tenjin H, Asakura F, Nakahara Y, Matsumoto K, Matsuo T, Urano F, Ueda S (1998) Evaluation of intraaneurysmal blood velocity by time-density curve analysis and digital subtraction angiography. *AJNR Am J Neuroradiol* 19: 1303–1307.
122. Turowski B, Macht S, Kulcsár Z, Hänggi D, Stummer W (2011) Early fatal hemorrhage after endovascular cerebral aneurysm treatment with a flow diverter (SILK-Stent): do we need to rethink our concepts? *Neuroradiology* 53: 37–41.
123. UCAS Japan Investigators, Morita A, Kirino T, Hashi K, Aoki N, Fukuhara S, Hashimoto N, Nakayama T, Sakai M, Teramoto A, Tominari S, Yoshimoto T (2012) The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort. *N Engl J Med* 366: 2474–2482.
124. van den Berg JS, Limburg M, Hennekam RC (1996) Is Marfan syndrome associated with symptomatic intracranial aneurysms? *Stroke* 27: 10–12.
125. van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ (2007) Subarachnoid haemorrhage. *The Lancet* 369: 306–318.
126. van Gijn J, van Dongen KJ (1982) The time course of aneurysmal haemorrhage on computed tomograms. *Neuroradiology* 23: 153–156.
127. van Rooij WJ, Sluzewski M (2010) Perforator infarction after placement of a pipeline flow-diverting stent for an unruptured A1 aneurysm. *AJNR Am J Neuroradiol* 31: E43–44.
128. Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, Vincent AJPE, Hofman A, Krestin GP, Niessen WJ, Breteler MMB, van der Lugt A (2007) Incidental findings on brain MRI in the general population. *N Engl J Med* 357: 1821–1828.
129. Vlak MH, Algra A, Brandenburg R, Rinkel GJ (2011) Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 10: 626–636.
130. White PM, Wardlaw JM, Lindsay KW, Sloss S, Patel DKB, Teasdale EM (2003) The non-invasive detection of intracranial aneurysms: are neuroradiologists any better than other observers? *Eur Radiol* 13: 389–396.
131. Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J, Meissner I, Brown RD, Piepgras DG, Forbes GS, Thielen K, Nichols D, O'Fallon WM, Peacock J, Jaeger L, Kassell NF, Kongable-Beckman GL, Torner JC (2003) International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. :Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet* 362: 103–110.
132. Wiebers DO et al (1998) Unruptured intracranial aneurysms--risk of rupture and risks of surgical intervention. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. *N. Engl. J. Med.* 339: 1725–1733.
133. Wills S, Ronkainen A, van der Voet M, Kuivaniemi H, Helin K, Leinonen E, Frösen J, Niemela M, Jääskeläinen J, Hernesniemi J, Tromp G (2003) Familial intracranial aneurysms: an analysis of 346 multiplex Finnish families. *Stroke* 34: 1370–1374.
134. Wong GKC, Kwan MCL, Ng RYT, Yu SCH, Poon WS (2011) Flow diverters for treatment of intracranial aneurysms: current status and ongoing clinical trials. *J Clin Neurosci* 18: 737–740.

7. Danksagung

An erster Stelle danke ich Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Reith für die Überlassung des Themas, die freundliche Unterstützung, Betreuung und Durchsicht der Arbeit sowie die Zurverfügungstellung der Materialien.

Ein großes Dankeschön an den ehemaligen Oberarzt unsere Abteilung Herrn Dr. med. Christian Roth für die Geduld beim Erlernen der OP-Techniken, die freundliche Unterstützung und Betreuung.

Ein großes Dankeschön an Frau Dipl.-Biologin Désirée Ley für die ausgiebige Unterstützung bei der Tierbetreuung und den Operationen.

Herzlichen Dank an Herrn Dr. med. Michael Keßler, dem pensionierten Chefarzt der Abteilung für Radiologie und Nuklearmedizin aus Sulzbach für die kritische Durchsicht der Arbeit und seine wertvollen Anregungen.

Vielen Dank an Herrn Dr. med. Umut Yilmaz und Herrn Dipl.-Biologe Dr. rer. med. Christoph Krick für die freundliche Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Danke an Herrn Prof. Dr. med. Bruno Scheller und seine Forschungsgruppe für die Aufbereitung und Anfertigung der histologischen Präparate.

Danke an Herrn PD. Dr. med. Yoo-Jin Kim für die freundliche Hilfe bei der histologischen Auswertung.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Michael Menger und seinem gesamten Team der experimentellen Chirurgie und der Tierschutzbeauftragten Frau Dr. vet. med. Monika Frings für die freundliche Unterstützung.

Ganz besonderer Dank gilt meiner Familie, meinen Eltern, die mir das Studium ermöglichten und mir immer unterstützend und liebevoll zur Seite standen. Meinem Bruder Sascha und meiner Lebenspartnerin Sara für ihre Geduld, die Unterstützung und den Antrieb.

8. Publikationen

Vorträge

1. U. Yilmaz, S. Walter, H. Körner, P. Papanagiotou, C. Roth, A. Simgen, S. Behnke, A. Ragoschke-Schumm, K. Fassbender, W. Reith.
Periinterventionelle Subarachnoidalblutungen während mechanischer Rekanalisierungen mit Stentretreivern
48. Jahrestagung der DGNR, Köln, Oktober 2013.

Artikel

1. Reith W, Simgen A, Yilmaz U.
Spinal angiography: Anatomy, technique and indications.
Radiologe. 2012;52:430–436.
2. Reith W, Kettner M, Simgen A, Yilmaz U.
Spinal dural arteriovenous fistulas: Diagnostics and therapy.
Radiologe. 2012;52:437–441.
3. Dietrich P, Roth C, Simgen A, Junk D, Reith W.
Treatment of high grade intracranial stenoses.
Radiologe. 2012;52:1112–1117.
4. Simgen A, Junk D, Reith W.
Flow Diverter - A new therapy option for intracranial aneurysms.
Radiologe. 2012;52:1118–1124.
5. Simgen A, Ley D, Roth C, Yilmaz U, Körner H, Mühl-Benninghaus R, Kim Y-J, Scheller B, Reith W.
Evaluation of a newly designed flow diverter for the treatment of intracranial aneurysms in an elastase-induced aneurysm model, in New Zealand white rabbits.
Neuroradiology. Published online: 14 November 2013;

Poster

1. A. Simgen, D. Ley, R. Mühl-Benninghaus, U. Yilmaz, H. Körner, W. Mailänder, A. Müller, Y.-J. Kim, W. Reith.
Evaluierung eines neuentwickelten Flow-Diverter zur Behandlung von intrakraniellen Aneurysmen in einem induzierten Elastase-Aneurysmamodell in New Zealand white rabbits,
48. Jahrestagung der DGNR, Köln, Oktober 2013.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Simgen
Vorname	Andreas
Anschrift	Kurt-Conrad-Straße 1 66424 Homburg
Geburtsdatum	25.04.1984
Geburtsort	Kaiserslautern
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	ledig

Ausbildung

1990 - 1995	Grundschule Mehlingen
1995 - 2004	Integrierte Gesamtschule Enkenbach-Alsenborn
2004	Grundwehrdienst in Zweibrücken Fallschirmjägerbataillon 263
Oktober 2005 - November 2011	Universität des Saarlandes Studium der Humanmedizin
Seit März 2012	Universitätsklinikum des Saarlandes Assistenzarzt in der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie