

Aus der Abteilung für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie  
Der Universität des Saarlandes Homburg/Saar  
Direktor: Prof. Dr. Wolfgang Reith

**Die Evaluation der angiographischen und histologischen  
Ergebnisse von experimentell erzeugten und mittels  
neuartigem 2-Zonen-Stent versorgten Aneurysmen**

**Dissertation**

**zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der medizinischen Fakultät**

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2013

vorgelegt von:

Christina Maria Theresa Ballázs (geb. Suttner)

geb. am 05.03.1984 in München

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	II
1. Zusammenfassung.....	1
2. Summary.....	3
3. Einleitung.....	5
3.1. Einteilung intrakranieller Aneurysmen .....	5
3.2. Ätiologie.....	7
3.2.1. Morphologische Faktoren .....	8
3.2.2. Hämodynamische Faktoren.....	8
3.2.3. Genetische Faktoren.....	10
3.2.4. Infekt-assoziierte Aneurysmen.....	12
3.2.5. Neoplastische Aneurysmen.....	13
3.2.6. Exogene Faktoren und traumatische Aneurysmen .....	13
3.3. Epidemiologie.....	14
3.4. Ruptur-Risiko.....	15
3.5. Klinische Bedeutung.....	17
3.6. Therapie intrakranieller Aneurysmen .....	24
3.7. Aktuelle Situation und Stand der Forschung.....	32
4. Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit.....	37
5. Material und Methoden.....	39
5.1. Versuchsmodell und Versuchstiere .....	39
5.2. Anästhesie.....	39
5.3. Operative Eingriffe am Versuchstier.....	40
5.3.1. Aneurysma-Induktion .....	40
5.3.2. Stent-Design und endovaskuläre Therapie .....	43
5.4. Antikoagulation .....	47

---

5.5.	Kontrollangiographie.....	47
5.6.	Euthanasie der Versuchstiere.....	47
5.7.	Auswertung der Ergebnisse .....	48
5.7.1.	Angiographische Ausmessung.....	48
5.7.2.	Verschluss-Qualität.....	49
5.7.3.	Histologische Aufbereitung und Beurteilung .....	49
6.	Ergebnisse .....	50
6.1.	Angiographische Beurteilung.....	50
6.1.1.	Initiale Aneurysma-Größe.....	50
6.1.2.	Abmaße der Aneurysmen nach Stenting und im Verlauf.....	52
6.1.3.	Verschluss-Qualität der Aneurysmen .....	75
6.1.4.	Stent-Position und Auswirkungen auf das Trägergefäß.....	76
6.2.	Histologische Beurteilung.....	79
7.	Diskussion .....	84
8.	Literaturverzeichnis .....	94
9.	Danksagung .....	104
10.	Lebenslauf .....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>

## 1. Zusammenfassung

Die Evaluation der angiographischen und histologischen Ergebnisse von experimentell erzeugten und mittels neuartigem 2-Zonen-Stent versorgten Aneurysmen

### Einleitung und Zielsetzung der Arbeit

Die spontane, nicht traumatische Subarachnoidalblutung tritt zu 85% infolge der Ruptur eines sacculären Aneurysmas der basalen Hirngefäße auf. Die Ruptur eines zerebralen Aneurysmas ist assoziiert mit einer immens hohen Morbidität und Mortalität. Die endovaskuläre Therapie intrakranieller Aneurysmen wurde durch die Einführung der Guglielmi Detachable Coils (GDCs) revolutioniert. Nichts desto trotz stellen große Aneurysmen und die sogenannten „wide-necked aneurysms“ mit Rekanalisierungsraten von annähernd 50% weiterhin eine Herausforderung dar. Das Ziel dieser Arbeit ist es nun einen neuen selbst-expandierbaren Stent zur Therapie intrakranieller Aneurysmen durch „flow diversion“ auf experimenteller Basis zu testen.

### Material und Methoden

13 New Zealand White Rabbits wurden einem anerkannten Modell zur Induktion von Bifurkationsaneurysmen unterworfen. 2 Versuchstiere verstarben perioperativ im Rahmen der Aneurysma-Induktion. 4 Wochen nach dem Primäreingriff war bei allen 11 Versuchstieren angiographisch ein Aneurysma mit dem Truncus brachiocephalicus als Trägergefäß (ATG) nachzuweisen. Über die A. femoralis rechts wurde der nicht beschichtete und sich selbst entfaltende Stent Katheter-gestützt in das ATG eingebracht und über dem Aneurysma abgesetzt. Zur Überprüfung des Therapie-Erfolgs wurden intra-arterielle DSA-Serien (Digitale Subtraktions-Angiografie) direkt und 20 min postinterventionell, sowie intra-venöse DSA-Serien jeweils 2 und 4 Wochen post interventionem durchgeführt. Die Versuchstiere wurden in der Folge euthanasiert, das Aneurysma mit ATG und einliegendem Stent en bloc explantiert und histologisch aufgearbeitet.

### Ergebnisse

Alle Aneurysmen zeigten sich direkt nach Stent-Implantation offen, jedoch ausnahmslos minderperfundierte. 20 Minuten nach Stenting waren drei der 11 Aneurysmen verschlossen (Verschlussrate 27,3%). 9 der 10 Aneurysmen (1 Versuchstier verstarb am ersten Tag nach Intervention) zeigten sowohl in der 2-, als auch in der 4-Wochen-Kontrolle eine Abnahme der Aneurysmen-Größe. Nach 4 Wochen zeigte sich, dass 7 der 10 Aneurysmen durch den Stent verschlossen werden konnten (Verschlussrate 70%).

### Diskussion

Das Konzept der Flow Diversion stellt eine unkomplizierte und zugleich effiziente Technik der endovaskulären Therapie komplexer intrakranieller Aneurysmen dar. Durch diesen neuartigen Ansatz der interventionellen Therapie intrakranieller Aneurysmen ergibt sich für die Medizin eine weitere Möglichkeit den Einsatz minimal-invasiver, schonender Behandlungstechniken auf komplexe klinische Fragestellungen auszuweiten und das Patienten-Outcome zu verbessern. Die durch uns präsentierte experimentelle Studie untermauert die Effektivität des Konzepts der Flow Diversion.

## 2. Summary

Evaluation of the angiographic and histological results of experimentally induced aneurysms which received therapy by a novel 2-zone-stent

### Background

In 85% of cases spontaneous subarachnoid haemorrhage is due to rupture of a saccular aneurysm of the basal cerebral arteries. The rupture of a cerebral aneurysm is associated with a high morbidity and mortality. Endovascular therapy of intracranial aneurysms was revolutionized by the introduction of Guglielmi Detachable Coils (GDCs). Never the less, giant and wide necked aneurysms are still challenging with recanalization rates of approximately 50%.

This study is aimed to test a new self-expanding stent for therapy of intracranial aneurysms by flow diversion.

### Material and Methods

13 New Zealand White Rabbits were treated by an established model to create bifurcation aneurysms. 2 animals died while aneurysm induction. 4 weeks after the primary intervention an aneurysm with truncus brachiocephalicus as the parent vessel could be detected in every one of the 11 animals. The non-covered and self-expanding stent was introduced in the parent vessel via right A. femoralis and placed on the aneurysm neck. Intra-arterial angiography series were performed directly and 20 minutes post interventionem, and intravenous angiography series were performed 2 and 4 weeks post interventionem to verify the therapeutic success. Afterwards the animals were euthanized, the aneurysm with the parent vessel and the enclosed stent were explanted en bloc for histological examination.

### Results

All the aneurysms were perfused directly after stent implantation, but showed without exception less perfusion than without therapy. 20 minutes after stenting 3 of 11 aneurysms were occluded (occlusion rate 27,3%). 9 of 10 aneurysms (1 animal died at the first postoperative day) reduced in size 2 weeks as well as 4 weeks after stenting. 4

weeks after stent implantation 7 of 10 aneurysms were occluded by the stent (occlusion rate 70%).

### Discussion

The concept of flow diversion represents an uncomplicated and efficient technique for the endovascular therapy of complex intracranial aneurysms. This novel approach enables the application of minimally invasive therapy techniques on complex clinical issues to improve patient outcome. The presented trial confirms the effectiveness of the concept of flow diversion.

### **3. Einleitung**

Unter einem Aneurysma versteht man eine pathologische, umschriebene Ausweitung eines arteriellen Blutgefäßes infolge angeborener oder erworbener Gefäßwandveränderungen. Diese dünnwandigen Aussackungen der Gefäßwand werden klinisch zumeist erst durch ihre Ruptur auffällig. Die Patienten, die eine aneurysmatisch bedingte Subarachnoidalblutung erleiden, berichten von einem urplötzlich auftretenden Vernichtungskopfschmerz. Das beschriebene Krankheitsbild betrifft vorwiegend junge und bis dato „gesunde“ Menschen und geht auch heutzutage mit einem sehr hohen Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko einher. Die Ätiologie intrakranieller Aneurysmen ist bis heute nicht vollständig geklärt. Aufgrund der immensen sozialen und ökonomischen Bedeutung muss es Ziel der wissenschaftlichen Forschung sein, u.a. darüber weitere Aufschlüsse zu gewinnen, aber auch weitere Therapiestrategien zu entwickeln und zu optimieren.

#### **3.1. Einteilung intrakranieller Aneurysmen**

Allgemein unterscheidet man drei Arten von Aneurysmen: Das Aneurysma verum, das Aneurysma spurium und das Aneurysma dissecans. Sowohl das Aneurysma dissecans, bei dem infolge eines Einrisses in der Intima ein zweites, falsches Lumen entsteht, als auch das Aneurysma spurium, bei dem ein perivasalet, z.T. organisiertes und endothelialisiertes Hämatom entsteht, das mit dem Gefäß-Lumen in Verbindung steht, kommen intrakraniell selten vor und sind als falsche Aneurysmen meist Folge eines Traumas. Das Aneurysma verum, bei dem es sich um eine Aussackung aller drei Gefäßwandschichten handelt ist intrakraniell das mit Abstand am häufigsten vorkommende.

Andere Einteilungen lassen die Genese der Gefäßmalformation außer Acht und beziehen sich mehr auf das Erscheinungsbild, die Größe und die Lokalisation.

Man unterscheidet z.B. sacculäre intrakranielle Aneurysmen von nicht-sacculären intrakraniellen Aneurysmen. Letztere sind mit einer Inzidenz von ca. 0,1% sehr selten; ein Beispiel für diese Gruppe wäre das fusiforme Aneurysma. [1] Hierbei handelt es sich meist um arteriosklerotisch bedingte spindelförmige Ektasien längerer Gefäßabschnitte, die sich zumeist an der A. basilaris und der distalen A. carotis interna ausbilden. [76]



Sacculäre Aneurysmen sind von ihrer Gestalt her spherisch und bestehen aus einem Hals, einem Körper und einem Fundus. Der Aneurysma-Hals spielt eine wichtige Rolle bei der endovaskulären Therapie. Er wächst proportional zur Gesamtgröße des Aneurysmas, wobei ab einer Breite von mehr als 4 mm von „wide-necked aneurysms“ gesprochen wird.

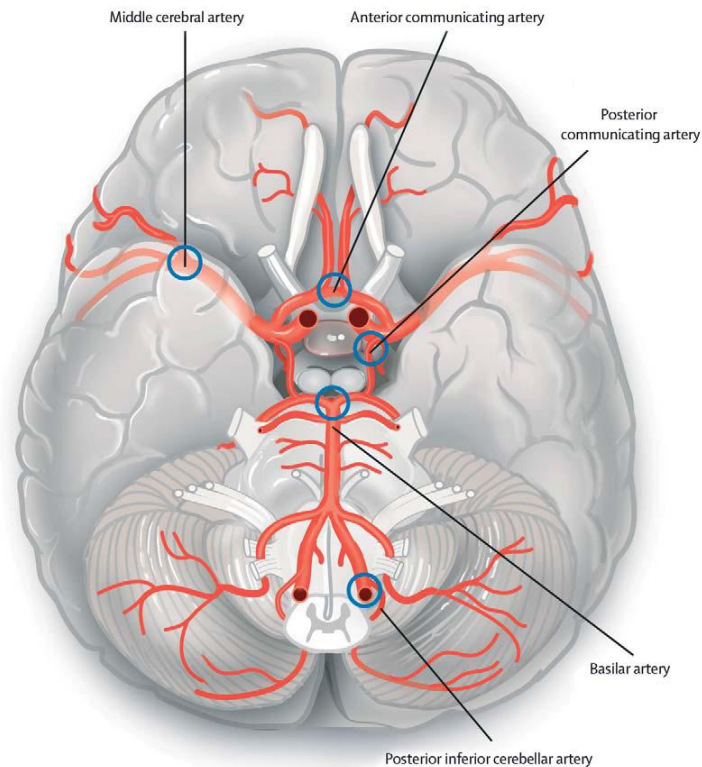
Ein weiteres Einteilungskriterium stellt die Größe intrakranieller Aneurysmen dar: Aneurysmen kleiner 10 mm werden als klein, die größer 10 mm als groß bezeichnet. Daneben gibt es Riesenaneurysmen mit einer Größe > 25 mm.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass es sich bei zerebralen Aneurysmen typischerweise um echte und vom Aussehen her sackförmige Aneurysmen mit einer Größe zwischen 3 und 10 mm handelt.

Aneurysmen mit einer Größe kleiner 12 mm stellen mit 75% den Großteil nicht-rupturierter intrakranieller Aneurysmen. [101] Bei 50-80% der Patienten, die eine aneurysmatisch bedingte SAB erleiden werden Aneurysmen kleiner 10 mm nachgewiesen. [4] Die Größen beziehen sich allerdings auf die Aneurysmen nach der Ruptur.

Intrakranielle Aneurysmen befinden sich zu über 90% im Stromgebiet der A. carotis interna, insbesondere an den Abzweigungen zu den beiden Aa. communicantes des Circulus arteriosus Willisii.

Dabei sind die Aa. communicantes anteriores mit 30-35% die am häufigsten betroffenen intrakraniellen Gefäße. Weitere 30% der intrakraniellen Aneurysmen liegen im Verlauf der A. carotis interna. Die Bifurkation der A. basilaris stellt die häufigste Lokalisation zerebraler Aneurysmen in der hinteren Zirkulation dar; diese kommen zu etwa 10% vor. [7]



*Abbildung 1: Hirnbasis, gekennzeichnet mit den häufigsten Aneurysma-Lokalisationen [94]*

### 3.2. Ätiologie

Die genaue Ursache zur Entstehung von intrakraniellen Aneurysmen ist bis heute nicht gänzlich geklärt. Man bringt endogene Faktoren, wie Hämodynamik, Arteriosklerose, außerdem weibliches Geschlecht, höheres Lebensalter und vor allem arteriellen Hypertonus, aber auch exogene Faktoren wie Rauchen, Alkohol- und Cocain-Abusus damit in Verbindung. Da man Aneurysmen selten bei Kindern und so gut wie nie bei Neugeborenen findet, ist man der Auffassung, dass sie spontan im Laufe des Lebens, jedoch nicht schon vorgeburtlich entstehen. Die Prädisposition zur Entwicklung eines Aneurysmas scheint jedoch aufgrund bestimmter Strukturdefekte kongenitaler Genese zu sein. Im Allgemeinen kann man sagen, dass Aneurysmen erworbene, degenerative Defekte sind, die vor allem das Resultat hämodynamischen Stresses sind, aber auch familiär gehäuft (in etwa 10% der Fälle) oder in Verbindung mit Bindegewebserkrankungen auftreten können. [37]

### 3.2.1. Morphologische Faktoren

Die besonderen anatomischen Gegebenheiten des Circulus arteriosus Willisii scheinen in diesem Zusammenhang eine Rolle zu spielen.

Im Allgemeinen haben Arterien einen dreischichtigen Grundaufbau: Intima, Media und Adventitia. Die Wände zerebraler Blutgefäße sind grundsätzlich schwächer aufgebaut als die peripheren Gefäße: Die Tunica media, bestehend sowohl aus Muskel-, kollagenen und elastischen Fasern ist in besonderem Maße an der Gewährleistung mechanischer Stabilität beteiligt. Jedoch ist diese Wandschicht intrakraniell erheblich schwächer ausgebildet. Die Schwäche der Arterienwand ist hauptsächlich durch die Abnahme des Faseranteils der Tunica media, nicht jedoch der Myozyten bedingt. Insbesondere an Gefäßaufzweigungen trägt dies zur Entstehung von Muskellücken und Schwachstellen der Arterienwand bei, sodass die Intima durch diese Muskellücken prolabiert. [74] [84] [86]. Zur weiteren Schwächung der Gefäßwand kommt, dass das elastische Fasernetz, das bei extrakraniellen Gefäßen nach außen an die Media angrenzt, die sog. *Elastica externa* bei intrakraniellen Gefäßen fast völlig fehlt. Auch die Adventitia ist intradural dünner als bei vergleichbaren extraduralen Gefäßen.

Kommen neben dem grundsätzlich schwachen Schichtaufbau intrakranieller Gefäße andere wand-schädigende Faktoren, wie hämodynamischer Stress, Arteriosklerose, Entzündungen oder Traumata hinzu, wird die Ausbildung von Aneurysmen zusätzlich begünstigt.

### 3.2.2. Häodynamische Faktoren

Studien ergaben, dass Endothelschädigungen und die darauf folgenden inflammatorischen Vorgänge der entscheidende erste Schritt bei der Aneurysma-Entstehung sind. [32]

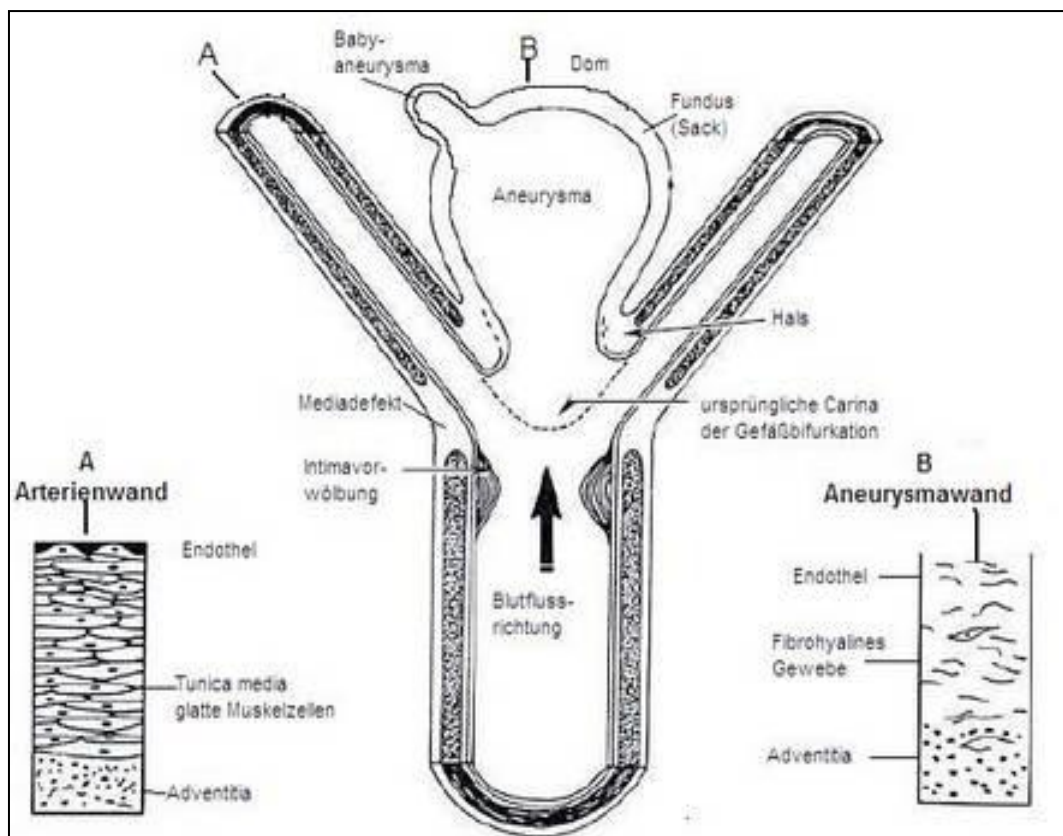
So wird den hämodynamischen Verhältnissen des intrakraniellen Gefäßsystems große Bedeutung bei der Ausbildung von Hirnarterienaneurysmen beigemessen. [85]

Zum einen treten bevorzugt an Gefäßbifurkationen, wie sie z. B. im Circulus arteriosus Willisii zu finden sind, Turbulenzen im Blutfluss auf. Die dadurch entstehenden Scherkräfte wirken schädigend auf die Tunica interna und das Endothel. Die Beeinflussung der Integrität der Gefäßwand führt möglicherweise zu degenerativen Veränderungen, auch der Tunica media.

Zum anderen wird an Bifurkationen in Verlängerung des zuführenden Gefäßes ein Druck auf die Carina der Teilungsstelle ausgeübt, der bis zum Dreifachen des

intravasalen Blutdrucks erreichen kann. [42] Diese permanente Irritation führt zur Schädigung des Endothels. Die Entstehung einer sogenannten Entzündungszone begünstigt hier die weitere Degeneration. [32]

Nach und nach resultiert aus den oben genannten Faktoren die strukturelle Ermüdung der Arterienwand und so möglicherweise deren Auswölbung, welche ihrerseits zu Turbulenzen führt. Ist die Arterienwand derart geschwächt, beginnt ein Circulus vitiosus: durch die Turbulenzen in der Aussackung vergrößert sich diese, und mit ihr wiederum die Turbulenzen. Dies bedingt letztendlich die Aneurysma-Entstehung und die eventuelle Ruptur. [102]



*Abbildung 2: Schematische Darstellung eines Bifurkationsaneurysmas mit histologischem Wandaufbau von Arterie und Aneurysma-Sack [102]*

Die Rolle der Hämodynamik wird bestätigt durch die Tatsache, dass beispielsweise Aneurysmen am Ramus communicans anterior dann gehäuft auftreten, wenn ipsilateral die proximale A. cerebri anterior hypo- oder aplastisch, oder die A. carotis interna contralateral verschlossen ist. [12] [45] [90] Bei Aneurysmen in Assoziation mit arterio-venösen Malformationen wurde nach Therapie derselben nicht selten eine Verkleinerung oder ein völliger Rückgang eines zusätzlich bestehenden Aneurysmas

beobachtet. [44] [62]

Hypertonie und Arteriosklerose spielen in diesem Zusammenhang insofern eine wichtige Rolle, als dass sie die Flussverhältnisse intrakraniell zusätzlich negativ beeinflussen und zu erhöhtem hämodynamischem Stress führen. Arteriosklerose beeinträchtigt in hohem Maße die Gefäßwandintegrität und- Flexibilität. Durch die geringere Anpassungsfähigkeit der Gefäßwand steigen die intravasal wirkenden Scherkräfte.

Dass die arterielle Hypertonie die Entstehung intrakranieller Aneurysmen begünstigt, konnte durch mehrere Studien gezeigt werden. Taylor et al. z.B. fand bei betagten Patienten, die sich in stationärer Behandlung befanden und eine arterielle Hypertonie als Nebendiagnose aufwiesen eine erhöhte Inzidenz für intrakranielle Aneurysmen im Vergleich zur Kontroll-Gruppe (betagte Patienten in stationärer Behandlung aber ohne arterielle Hypertonie). [89]

Vergleicht man jedoch die Prävalenz der arteriellen Hypertonie in der Gesamtbevölkerung mit der zerebraler Aneurysmen (Verhältnis 5:1), dann wird deutlich, dass nicht allein die hämodynamischen Faktoren bezüglich des Entstehungsmechanismus zu berücksichtigen sind. Man geht davon aus, dass die besonderen Flussverhältnisse und u.a. das Bestehen einer arteriellen Hypertonie die initial auslösenden Faktoren, wie z.B. Intima-Läsionen bzw. eine fehlerhafte Kollagenbiosynthese in ihren Auswirkungen potenzieren. [30]

Alle eben genannten Aspekte der Hämodynamik scheinen nicht nur für Aneurysmen an Gefäßbifurkationen, sondern auch für deren Entstehung über der Konvexität gebogener Gefäße verantwortlich zu sein. [42]

### **3.2.3. Genetische Faktoren**

Es wurde beobachtet, dass intrakranielle Aneurysmen mit einigen Generkrankungen assoziiert sind. Im Folgenden soll auf einige solcher Krankheiten und wie sie mit der Entstehung von Aneurysmen in Verbindung zu bringen sind eingegangen werden:

Unter dem Ehlers-Danlos-Syndrom versteht man eine heterogene Gruppe erblicher Krankheitsbilder mit Kollagendysplasien. Anhand Genetik und klinischem Erscheinungsbild werden verschiedene Subtypen unterschieden. Der autosomal-dominant vererbte Subtyp IV dieses Syndroms ist auf Grund seiner vaskulären

Manifestation die bedrohlichste Form der Erkrankung. Diese vaskuläre Manifestation schlägt sich unter anderem in der Ausbildung intrakranieller Aneurysmen und carotico-cavernöser Fisteln nieder. Zu Grunde liegt eine Störung im Kollagen Typ III, das beteiligt ist an Intimaproliferation und –Reparatur. [12] [78]

Die Fibromuskuläre Dysplasie ist gekennzeichnet durch die Proliferation von Media und Intima und führt so zu Stenosen bzw. Verschlüssen mittelgroßer Arterien. Betroffen sind meist Frauen. Durch eine Beteiligung der A. renalis kommt es häufig zu einer renovaskulären Hypertonie. Entgegen der früheren Studienlage, die besagte, dass 25-50% dieser Patienten intrakranielle Aneurysmen entwickeln, liegt nach Cloft et al. die Prävalenz bei nur etwa 7%. [16]

Bei anderen Bindegewebserkrankungen, wie z. B. dem Marfan-Syndrom und der Neurofibromatose Typ I, ist das Auftreten intrakranieller Aneurysmen beschrieben, wobei die Inzidenz jedoch nicht bekannt ist und speziell beim Marfan-Syndrom eine zufällige Assoziation diskutiert wird. [18] [78] [79]

Die autosomal-dominant vererbte Polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD) ist mit einer Prävalenz von 1:400 bis 1:1000 die meist verbreitete genetisch bedingte Erkrankung. Aneurysmatisch bedingte Subarachnoidalblutungen stellen hierbei die häufigste extrarenale Komplikation und in ca. 20% der Fälle die Todesursache der Patienten dar. In Autopsie-Studien wurden bei nahezu 25% dieser Patienten intrakranielle Aneurysmen gefunden. [78] Anders als bei nicht an ADPKD Erkrankten, sind hier vornehmlich männliche Personen betroffen und die Aneurysmen rupturieren früher im Leben.

Die Frage nach familiär gehäuftem Auftreten zerebraler Aneurysmen ohne erkennbare, bereits definierte Vererbungsmuster wurde in vielen Menschenpopulationen untersucht. Die Definition dieser sogenannten familiären intrakraniellen Aneurysmen (FIA) bzw. familiären Subarachnoidalblutungen schließt Familien ein, in denen zwei oder mehr Verwandte ersten Grades eine Subarachnoidalblutung (SAB) erlitten haben oder Träger eines intrakraniellen Aneurysmas sind bzw. waren. [99]

Es wurden einige Studien zum Thema familiäre Häufung intrakranieller Aneurysmen

bzw. ihrer Ruptur durchgeführt, die zu einem relativ einheitlichen Ergebnis kamen: Schievink et al. und Rokainen et al. beschrieben unabhängig voneinander ein relatives Risiko von 4,0 ein FIA auszubilden im Vergleich zur Normalpopulation. Schievink et al. beschrieb außerdem ein Relatives Risiko von 1,6 für Verwandte 2. Grades. Bromberg et al. fand ein um den Faktor 6,6 erhöhtes Risiko für Verwandte ersten und zweiten Grades. [10] [70] [77]

Familienmitglieder mit nur einem betroffenen Verwandten ersten Grades haben dahingegen ein relatives Risiko von 1,8. [71]

Raaymakers et al. berichtet über eine Prävalenz von 8% bezüglich familiärer, nicht-rupturierter intrakranieller Aneurysmen. [65] Rokainen et al. berichtet sogar über eine Prävalenz von 10% ein bisher asymptomatisches FIA zu tragen. [70]

#### **3.2.4. Infekt-assoziierte Aneurysmen**

Die sogenannten infektiösen oder auch mykotischen Aneurysmen sind selten vorkommende Gefäßausweitungen und häufig von fusiformer Gestalt. Sie stellen nur 1-6% aller intrakranieller Aneurysmen dar. [15] [59]

Die Ursache ist eine Infektion der Arterienwand, meist durch im Gefäßsystem zirkulierendes entzündliches Material. Üblicherweise ursächlich sind septische Embolien auf dem Boden von bakteriellen Endokarditiden. Im Unterschied zu anderen Formen bilden sich infektiöse Aneurysmen mit Endokarditis als Primärherd meist in der Peripherie des Circulus arteriosus Willisii, vor allem im Stromgebiet der A. cerebri media (47% der infektiösen Aneurysmen). [12] Die infektiösen Emboli kommen in den kleinen, distalen Gefäßen zu liegen, verursachen eine Entzündung von Adventitia und Media und zerstören die Gefäßwandintegrität. [41]

Aber auch per continuitatem fortgeleitete, extravasale Entzündungen im Rahmen einer Meningitis, Osteomyelitis oder Sinusitis kommen als Primärherd in Betracht.

Infektiöse Aneurysmen entstehen als typische Komplikation bei der subakuten bakteriellen Endokarditis und sind häufig bei Personen mit angeborenen Herzfehlern oder bei Z.n. künstlichem Herzklappenersatz zu sehen. Studien ergaben, dass 17% der Endokarditis-Patienten über zerebrale Embolie-Symptome berichteten. Patienten mit bakterieller Endokarditis bilden zu 5 bis 10% intrakranielle Aneurysmen aus. [15] Als häufigste Erreger sind hierbei Streptokokken und Staphylokokken zu eruieren. Weitere mögliche Erreger sind Enterokokken, aber auch von Pseudomonaden und Salmonellen

wird berichtet. [51] Intrakranielle Aneurysmen können sich bereits innerhalb von 24h nach stattgehabter septischer Embolie ausbilden. [2] [6] [15]

Als weitere mögliche Erreger kommen Pilze und Viren, hier nicht selten in Verbindung mit Immunschwäche in Frage. Oft treten infektiöse intrakranielle Aneurysmen bei HIV-Infizierten, hier vor allem bei HIV-positiven Kindern auf. [11] [15]

Infektiöse Aneurysmen gehen mit einer sehr hohen Sterblichkeit einher. Bei bakterieller Genese liegt sie bei 30% für nicht rupturierte Aneurysmen und steigt im Falle einer Aneurysma-Ruptur auf 80% an. [6] [92] Dabei rupturieren infektiöse intrakranielle Aneurysmen in bis zu 72% der Fälle. [22] Patienten mit Aneurysmen durch Pilzinfektionen weisen eine Mortalität von 100% auf. [12]

### **3.2.5. Neoplastische Aneurysmen**

Intrakranielle Aneurysmen können, wenn auch sehr selten auf dem Boden von Tumorerkrankungen entstehen. Sie werden dann als neoplastisch bezeichnet. Die häufigsten Primärtumore hierbei sind Myxome des linken Vorhofs, aber auch Chorion-Karzinome werden beschrieben. Tumorzellen können von dort aus hämatogen streuen und als Emboli in das zerebrale Gefäßsystem gelangen, wo sie in die Arterienwand metastasieren. Auch in diesen Fällen bilden sich Aneurysmen meist an peripheren bzw. End-Ästen der A. cerebri media, gegebenenfalls auch multipel und/ oder bilateral aus. [80]

### **3.2.6. Exogene Faktoren und traumatische Aneurysmen**

Exogene Noxen, die zur Entstehung intrakranieller Aneurysmen beitragen sind Alkohol- und Nikotin-Abusus, Medikamenten- bzw. Drogenmissbrauch (z. B. Opiate). Nikotin-Abusus z.B. erhöht das Risiko eine aneurysmatisch bedingte SAB zu erleiden um den Faktor 3. [81]

Traumatische intrakranielle Aneurysmen können je nach Art der Verletzung sowohl echte, falsche als auch dissezierende Aneurysmen oder Mischformen daraus sein. Sie stellen einen Anteil von weniger als 1% an allen intrakraniellen Aneurysmen und sind insgesamt sehr selten. Als Ursache kommen penetrierende und nicht-penetrierende Kopfverletzungen, aber auch chirurgische Eingriffe (z. B. Kraniotomien, transphenoidale Operationen) in Betracht.

Sowohl traumatische als auch toxische Einflüsse können zu einer Medianekrose, und somit zu einer erheblich gestörten Gefäßwandintegrität führen.



### 3.3. Epidemiologie

Grundsätzlich kommen Intrakranielle Aneurysmen in allen Populationen, und auch etwa gleich häufig vor.

Der Altersgipfel für das klinische Auftreten von Hirnarterienaneurysmen liegt im 5. und 6. Lebensjahrzehnt. Selten kommen sie bei Kindern und Jugendlichen vor.

Bis zum 20. Lebensjahr	1,6%
Zwischen 20. und 40. Lebensjahr	16,2%
Zwischen 40. und 50. Lebensjahr	24,6%
Zwischen 50. und 60. Lebensjahr	30,6%
Jenseits des 60 Lebensjahres	27%

*Tabelle 1: Altersaufteilung intrakranieller Aneurysmen [46]*

Das Verhältnis Mann zu Frau beträgt 1:1,6, wobei vor dem 50. Lebensjahr mehr Männer, danach deutlich mehr Frauen betroffen sind.

Geschlechtsverteilung:	
Männer	41%
Frauen	59%
unter 40 Jahre:	Männer 2,7:1
über 50 Jahre:	Frauen 3,0:1

*Tabelle 2: Verteilung zerebraler Aneurysmen in Bezug auf neurochirurgische Patienten [19]*

Die Frage nach dem Vorkommen intrakranieller Aneurysmen in der Bevölkerung war Gegenstand vieler Studien. Die jeweiligen Ergebnisse variieren je nach Untersuchungsmethode stark, also ob Autopsie- oder Angiographie-Studie, ob retro- oder prospektiv und je nach Population. [99]

Die Prävalenz intrakranieller Aneurysmen in der Bevölkerung in Autopsie-Studien liegt je nach Studie zwischen 0,8% und 8,1%. Hierbei kommen diese großen Unterschiede in den Ergebnissen dadurch zustande, dass es keine klar definierten Normen gibt, ab welcher Größe eine Gefäßdeformität als Aneurysma anzusehen ist. Dies ist also in jeder Studie eine Sache der Subjektivität. Deutlich wird dieses Problem in einer Studie von

Hassler, die eine Inzidenz von 17% zu Tage förderte, wobei hier auch Mikroaneurysmen kleiner 2 mm berücksichtigt wurden. [12]

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 1998, die insgesamt 56000 Patienten aus allen Studien, die zwischen 1955 und 1996 zum Thema „Vorkommen intrakranieller Aneurysmen“ einschloss, brachte folgendes zu Tage: die Prävalenz nicht rupturierter, intrakranieller Aneurysmen variiert je nach Studie und vor allem je nach Methodik erheblich. Die Prävalenz lag zwischen 0,4 und 3,6% bei Autopsie-Studien; Angiographie-Studien ergaben Werte zwischen 3,7 und 6%. [69] Hierzu soll erwähnt werden, dass Aneurysmen während der Autopsie, perfundiert mit Saline, signifikant weniger Volumen aufweisen als in vivo.

Das höchste Ergebnis die Prävalenz intrakranieller Aneurysmen betreffend, ergab eine Studie von Nakagawa, in der 400 Freiwillige angiographisch untersucht wurden. 6,75% der Studien-Teilnehmer wiesen Hirnarterienaneurysmen mit Ausmaßen zwischen 5- 15 mm auf. Viele der Probanden berichteten über eine positive Familienanamnese. [58]

Man vermutet, dass in Deutschland 1,5 bis 2 Mio. Menschen ein intrakranielles Aneurysma aufweisen; wobei 30% aller Aneurysma-Träger an multiplen Aneurysmen leiden. [96] Für Angehörige ersten Grades eines Aneurysma-Trägers liegt das Risiko, ebenfalls ein intrakranielles Aneurysma auszubilden, bei 4%. Bei Patienten mit stattgehabter Subarachnoidalblutung wurde per Angiographie, neben dem aktuell blutenden Aneurysma in 20- 25% zusätzlich mindestens ein unrupturiertes gefunden. [66]

Der International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms (ISUIA) zufolge, stellen sowohl Rauchen als auch weibliches Geschlecht wichtige Einflussgrößen bei der Entwicklung multipler Aneurysmen dar. [31]

Man glaubt, dass nur ein geringer Anteil, vielleicht etwa 1/3 der Aneurysmen rupturieren und so im Laufe des Lebens diagnostiziert werden. [12]

### **3.4. Ruptur-Risiko**

Ein wesentlicher Punkt im Patientengespräch mit Aneurysma-Trägern ist die Abschätzung des Ruptur-Risikos, mit dem resultierenden Krankheitswert eines intrakraniellen Aneurysmas.

In westlichen Ländern rechnet man mit einer Inzidenz von 7- 10 Aneurysma-Rupturen pro 100 000 Einwohner und Jahr. [96]

Nach Rinkel liegt die Häufigkeit der Aneurysma-Blutung auf 5- 10/ 100000 Einwohner und Jahr, was einer jährlichen Ruptur-Rate von 1,9% gleichkommt. [69]

Daten über die Ruptur-Rate von erstmals aufgetretenen Aneurysmen variieren je nach Studie. Der International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms, der größten Verlaufsstudie über unrupturierte intrakranielle Aneurysmen zufolge beträgt das Risiko einer Ruptur für Aneurysmen kleiner als 10mm 0,05- 0,1% pro Jahr. Für Aneurysmen mit einer Größe von 10- 24mm liegt das Risiko bei 1% pro Jahr, wohingegen es bei Riesenaneurysmen auf 6% im ersten Jahr ansteigt. Zu berücksichtigen hierbei wäre, dass kleine Aneurysmen sehr viel häufiger vorkommen als große oder gar Riesenaneurysmen. [31] [99] Der Review von Rinkel et al. aus dem Jahr 1998 ergab für alle Größen zusammen eine jährliche Ruptur-Rate von 0,8%. [69]

Allgemeine Risikofaktoren stellen neben der Hypertonie im Besonderen auch Nikotin-Abusus und Alkoholkonsum von mehr als 150g/Woche, sowie weibliches Geschlecht und Lebensalter dar. [96] Auch Amphetamin- und Kokain-Abusus, die Einnahme oraler Kontrazeptiva und stark erhöhte Plasma-Cholesterinspiegel werden als solche angesehen. [99] Das relative Risiko einer Aneurysma-Ruptur ist bei Frauen um 2,1 Punkte erhöht im Vergleich zu Männern. 60- 79 Jährige erleiden 1,7 mal häufiger eine Aneurysma-Blutung als 40- 59 Jährige. [69]

Außerdem ist bei Patienten mit stattgehabter Subarachnoidalblutung, das Risiko aus einem co-existenten bisher nicht rupturierten Aneurysma zu bluten, erhöht. Im Durchschnitt zeigten verschiedene Studien hier eine jährliche Ruptur-Rate von 0,5- 2,4%. [96] Die ISUIA-Studie ergab eine Rate von 0,5%, wohingegen die Ruptur-Rate z.B. nach Rinkel et al. bei 1,4% liegt. [69] Diese Abweichungen, die übrigens wie obig beschrieben auch bei den Daten über die jährliche Ruptur-Rate bisher asymptomatischer Aneurysmen bestehen (s.o.: 0,05% versus 0,8%), erklärt man sich u.a. über die Dauer des Follow Up der jeweiligen Studie: die ISUIA-Studie berichtet über einen Zeitraum von 8,3 Jahren, verglichen mit 2,1 bis 13,7 Jahren im Review von Rinkel. Dies repräsentiert eine signifikant kürzere Zeitspanne als die Studie von Juvela et al. (mit 13,7 Jahren des Follow Up liefert er den größten Beitrag zu Rinkels Daten), der berichtet, dass es im Mittel 9,4 Jahre (versus 8,3 Jahre der Datenerfassung bei der ISUIA-Studie) dauert bis ein intrakranielles Aneurysma rupturiert. [37]

Auch scheint die Lage des Aneurysmas im Gefäßbaum eine Rolle in Sachen Ruptur-Risiko zu spielen. Bei Patienten (ohne vorherige Subarachnoidalblutung) liegt das

relative Risiko für Aneurysmen an der Basilaris-Spitze bei 13,8. Im Gegensatz dazu beträgt es für Aneurysmen des Ramus communicans posterior 8,0. Der Grund für diese Abweichungen ist bisher nicht bekannt. Ursächlich könnten jedoch u.a. die verschiedenen hämodynamischen Verhältnisse im jeweiligen Gefäßabschnitt sein. [96] [99]

Wichtig ist, das Verhalten des Aneurysmas in Verlaufskontrollen zu beobachten. Zum einen stellt die multilobuläre im Vergleich zur unilobulären Erscheinungsform, einen deutlichen Risikofaktor dar und zum anderen ist unumstritten, dass die Wahrscheinlichkeit der Ruptur durch Wachstum und Größenzunahme des Aneurysmas im Verlauf steigt. Nach Juvela zeigten angiographische Verlaufskontrollen eine stetige Größenzunahme der Aneurysmen bei denjenigen Patienten, die später eine Subarachnoidalblutung erlitten; bei Aneurysma-Trägern mit seit Diagnose des Aneurysmas unveränderten Untersuchungsergebnissen hingegen konnte im weiteren Verlauf häufiger keine Subarachnoidalblutung beobachtet werden. [37] [99]

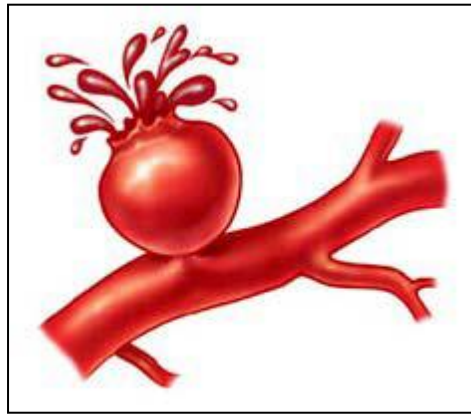
Faktoren die die Ruptur-Wahrscheinlichkeit eines Aneurysmas erhöhen
Bluthochdruck
Rauchen
Positive Familienanamnese mit mindestens einem Aneurysma-Träger
Weibliches Geschlecht
Ruptur eines anderen Aneurysmas
Aneurysma-Größe > 7mm
Vertebro-basiläre Aneurysmen
Aneurysmen der A. communicans posterior
Multilobuläre Aneurysma-Konfiguration

*Tabelle 3 [96]*

### 3.5. Klinische Bedeutung

Man geht davon aus, dass der Großteil intrakranieller Aneurysmen klinisch inapparent bleibt, so dass die Inzidenz der in vivo diagnostizierten Aneurysmen sich erheblich von der aus Autopsie-Studien unterscheidet.

Bei weitem die häufigste klinische Manifestationsform zerebraler Aneurysmen jedoch stellt die Subarachnoidalblutung infolge spontaner Aneurysma-Ruptur dar.



*Abbildung 3: Rupturiertes Aneurysma (Zeichnung: Hyman-Newman Institute for Neurology and Neurosurgery, Beth Israel Medical Center)*

Weniger häufig präsentieren sich Aneurysmen allein durch ihre raumfordernde Wirkung. Sie fallen dann meist durch Hirnnervenparesen auf. Neurologische Ausfälle in Folge ischämischer Ereignisse wären als Symptom denkbar bei dissezierenden Aneurysmen, treten jedoch häufiger auf Grund eines Embolie-Geschehens ausgehend von einem sacculären Aneurysma auf. Thrombotisches Material entsteht im Aneurysma-Lumen durch den dort verlangsamten Blutfluss. Werden diese Thromben abgeschwemmt, kommt es zu ischämischen Läsionen im dem Aneurysma nachgeschalteten Stromgebiet.

Im Folgenden soll auf Risiken und Konsequenzen einer Aneurysma-Ruptur als häufigstes und lebensbedrohliches Krankheitsbild genauer eingegangen werden.

#### Aneurysmatisch bedingte Subarachnoidalblutung

Bei der Subarachnoidalblutung kommt es zu einer Einblutung in die äußeren Liquorräume zwischen Pia mater und Arachnoidea. Als Blutungsquelle dienen hier die hirnversorgenden Arterien, die Aa. cerebri und deren Abgänge im Circulus arteriosus Willisii.

Die jährliche Inzidenz der Subarachnoidalblutung liegt bei 6- 7/100000 Einwohner und Jahr, wobei bei einigen Studien regionale Unterschiede zu beobachten waren. Höhere Zahlen waren zu erkennen in Japan und Finnland (20/100000 Einwohner und Jahr). [94] Diese Abweichung ist jedoch möglicherweise auf Schwierigkeiten der Methodik der Studien zurück zu führen.

Subarachnoidalblutungen kommen prinzipiell in jedem Alter vor, wobei der Häufigkeitsgipfel um das 50. Lebensjahr liegt. Die Hälfte der Patienten ist jünger als 55 Jahre. Die Inzidenz nimmt mit dem Alter zu und ist bei Frauen um den Faktor 1,6 erhöht. [99]

In 5% sind diese intrakraniellen Blutungen Ursache eines Apoplexes, insbesondere bei jüngeren Patienten.

Spontane, nicht traumatische Subarachnoidalblutungen treten zu 85% infolge der Ruptur eines sacculären Aneurysmas der basalen Hirngefäße auf. Seltener sind u.a. arterio-venöse Malformationen, Vaskulopathien, Koagulopathien oder vorangegangene Traumata die Ursache. In 15-20% können keine Blutungsquellen ausgemacht werden. [3] [97]

Seltene Ursachen einer subarachnoidalen Blutung
Inflammatorische Läsionen zerebraler Arterien
<ul style="list-style-type: none"><li>• Mykotische Aneurysmen</li><li>• Borreliose</li><li>• Morbus Behçet</li><li>• Primäre Angiitis</li><li>• Polyarteriitis nodosa</li><li>• Churg-Strauss-Syndrom</li><li>• Wegener Granulomatose</li></ul>
Nicht-inflammatorische Läsionen zerebraler Arterien
<ul style="list-style-type: none"><li>• Gefäßdissektion</li><li>• Arterio-venöse Malformationen</li><li>• Fusiforme Aneurysmen</li><li>• Durale arterio-venöse Fistel</li><li>• Cavernöse Angiome</li><li>• Zerebrale venöse Thrombosen</li><li>• Zerebrale Amyloidose</li><li>• Morbus Moyamoya</li></ul>

Gefäßläsionen auf spinaler Ebene
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sacculäres Aneurysma der A. spinalis</li> <li>• Spinale arterio-venöse Fisteln oder Malformationen</li> <li>• Cavernöse Angiome auf spinaler Ebene</li> </ul>
Sichelzell-Anämie und Koagulopathien
Tumore
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zerebrale Metastasen eines kardialen Myxoms</li> <li>• Maligne Gliome</li> <li>• Acusticus-Neurinome</li> <li>• Angiolipome</li> <li>• Schwannome kranialer Nerven</li> <li>• Zervikale Meningiome</li> <li>• Zervikale Hämangioblastome des Rückenmarks</li> <li>• Spinale meningeale Carcinomatose</li> <li>• Melanome der Cauda equina</li> </ul>
Drogen/Medikamente
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cocain-Abusus</li> <li>• Antikoagulantien</li> </ul>

*Tabelle 4: Seltene Ursachen einer Subarachnoidalblutung [94]*

In jeweils 20% der Fälle gehen spontane Subarachnoidalblutungen mit intrazerebralen und/oder intraventrikulären Einblutungen einher. Selten kommt es infolge einer Subarachnoidalblutung zu subduralen Hämatomen. [13]

Die Ruptur eines zerebralen Aneurysmas ist assoziiert mit einer immens hohen Morbidität und Mortalität. Etwa ein Drittel der cerebrovaskulären Todesfälle sind darauf zurück zu führen. [99] Etwa 10% der Patienten versterben bevor sie das Krankenhaus erreichen, weitere 25% innerhalb der ersten 24 Stunden. [64] Es gilt die sogenannte „Drittregel“: ein Drittel der Patienten, die das Krankenhaus erreichen versterbt, ein Drittel überlebt mit bleibenden Folgeschäden und ein Drittel überlebt die Subarachnoidalblutung ohne bleibende Defizite davon zu tragen. [83] [97] Zusammenfassend kann man also von einer Mortalitätsrate von 45-50% innerhalb der ersten 30 Tage ausgehen, wobei die Hälfte der Überlebenden irreversible Defizite erleiden. [4] [94] [99]

Mortalität und Morbidität der SAB im Spontanverlauf	
Gesamtmortalität	51%
Mortalität vor Erreichen der Klinik	10-15%
30-Tages-Mortalität	30-60%
1-Jahres-Mortalität	40%
2-Jahres-Mortalität	50%
Hunt & Hess Grad I–III	36%
Hunt & Hess Grad IV–V	66-95%
Mortalität der initialen Blutung	20%
Mortalität der Rezidiv-Blutung	70%
Mortalität des Vasospasmus	25%
Morbidität	25%
Verlust der ursprünglichen Lebensqualität	50-60%

*Tabelle 5: Morbiditäts- und Mortalitätsraten durch eine Subarachnoidalblutung bzw. deren Komplikationen [82]*

Die hohe Sterblichkeit in der Frühphase der Blutung ist im Auftreten von Komplikationen, wie z. B. großen intrazerebralen Einblutungen, dem Anstieg des Hirndrucks mit Untergang von Hirngewebe, einem akuten Hydrozephalus, sowie malignen kardialen Arrhythmien begründet. Komplikationen stellen außerdem die neurogen bedingte kardiale Dysfunktion (sog. "cardiac stunning") und pulmonale Insuffizienz (z.B. kardiales Lungenödem oder pulmonale Stauung aufgrund hoher Katecholamindosen zur Aufrechterhaltung des zerebralen Perfusionsdruckes) dar. [73] Die meisten Patienten versterben innerhalb der ersten zwei Wochen nach dem initialen Ereignis. Die Mortalität der Subarachnoidalblutung ist in hohem Maße abhängig vom Ausmaß der subarachnoidalen bzw. eventuell auch intrazerebralen Einblutung. [91] [104] Rezidiv-Blutungen und zerebrale Vasospasmen stellen die gefürchtetsten Komplikationen in der Frühphase des Krankheitsbildes dar. Sie nehmen immensen Einfluss auf das Patienten-Outcome, auf Morbidität und Mortalität. 25% der Patienten, die das Krankenhaus erreichen versterben innerhalb der ersten 2 Wochen. Diese Patientengruppe ist meist von Rezidiv-Blutungen oder zerebralen Vasospasmen betroffen. [23] [49]

Weil häufig jüngere, ansonsten körperlich gesunde Personen betroffen sind, hat besagte Erkrankung nicht zu vernachlässigende ökonomische und soziale Auswirkungen.

Die klinischen Symptome eines rupturierten Aneurysmas variieren von transienten



Kopfschmerzen mit keinen oder nur leichten fokalen neurologischen Symptomen bis hin zum plötzlichen Tod. Massive subarachnoidalen Blutungen führen zu raschem Bewusstseinsverlust und Anstieg des intrazerebralen Drucks.

Typischerweise manifestiert sich eine Subarachnoidalblutung klinisch durch charakteristischerweise schlagartig einsetzende, äußerst heftige Kopfschmerzen, sog. Vernichtungskopfschmerzen, die gewöhnlich bilateral, diffus bzw. okzipital betont sind. Als prämonitorische Warnblutung, dem sog. „warning leak“ kann diesem Ereignis eine mildere Kopfschmerzepisode voraus gehen.

Initial kommt es häufig zu einer kurzen, vorübergehenden Bewusstlosigkeit und im weiteren Verlauf zu einer erneuten Bewusstseinsintrübung, bis hin zum Koma. Oft leidet der Patient an Meningismus, Schwindel, Übelkeit und Erbrechen, wobei sich bei Fehlen dieser unspezifischeren Symptome eine Subarachnoidalblutung in keinem Fall ausschließen lässt. Der Meningismus z. B. entwickelt sich erst ca. 3- 12 Stunden nach dem Ereignis und kann bei kleinen Einblutungen völlig ausbleiben.

Bei einem von sieben Patienten mit stattgehabter Subarachnoidalblutung finden sich retinale Einblutungen. Dies trifft meist bei Patienten mit ausgeprägter Beeinträchtigung der Bewusstseinslage als Folge massiver Blutungen und somit auch massiver Druckerhöhung im Liquorraum zu. [94]

Selten ist das Symptombild zusätzlich bestimmt durch Auffälligkeiten seitens der Hirnnerven oder durch fokale neurologische Ausfälle. Letzteres ist häufig bei intrazerebralen Blutungen im Rahmen einer Subarachnoidalblutung oder auch ischämischen Insulten als Folge von Vasospasmen zu beobachten. [23]

Nach Hunt & Hess wird der Schweregrad einer Subarachnoidalblutung, sowie das operative Risiko anhand der klinischen Symptomatik in fünf Stadien eingeteilt.

Grade nach Hunt und Hess		Glaskow-Coma-Scale
1	Leichter Kopfschmerz bzw. Meningismus, keine neurologischen Ausfälle	15
2	Mäßiger bis schwerer Kopfschmerz bzw. Meningismus, neben Hirnnervenausfällen keine neurologischen Ausfälle	13-14
3	Somnolenz oder Verwirrtheit und/oder neurologische Ausfälle	13-14
4	Sopor, schwere neurologische Ausfälle, vegetative Störungen	7-12
5	Koma, Strecksynergismen, moribunder Patient	3-6

*Tabelle 6: Schweregradeinteilung der SAB nach Hunt und Hess*

Die Einteilung reicht vom wachen Patienten mit geringen Kopfschmerzen als Grad I bis zum tief komatösen Patienten als Grad V. Später erst wurde als Grad 0 der wache, asymptotische Patient hinzugefügt, bei dem nur zufällig ein Aneurysma entdeckt wird.

Die das klinische Outcome am meisten beeinflussenden Faktoren sind das zeitliche Intervall, ausgehend vom initialen Ereignis bis Ergreifen therapeutischer Maßnahmen auf der einen und der Grad des Bewusstseins des Patienten auf der anderen Seite.

Als weitere prognostische Einflussgrößen gilt, wenn auch umstrittener Weise, die Größe des blutenden Aneurysmas wie auch seine Lokalisation. Patienten älter als 65 Jahre zeigen, wie auch Frauen einen schlechteren Verlauf. [23]

Für den Tod bzw. die bleibenden Schäden von etwa einem Drittel der Patienten ist nicht die eigentliche Blutung, sondern die im Verlauf auftretenden Komplikationen verantwortlich.

Hieraus ist ersichtlich, dass die Behandlung eines Patienten mit einer Subarachnoidalblutung multifaktoriell und komplex ist. Vornehmliche Ziele des Managements sind die Stabilisierung des Erkrankten und die Prävention von frühen Komplikationen, wie eine Rezidiv-Blutung zu vermeiden und ein ischämisches Ereignis aufgrund von Vasospasmen zu verhindern. Oft sind Maßnahmen zur Vermeidung der

einen Komplikation gleichzeitig Risikofaktoren für die Entstehung einer anderen (z.B. Rezidiv-Blutung versus Vasospasmus). So muss die Therapie meist individuell auf den jeweiligen Fall abgestimmt werden.

### **3.6. Therapie intrakranieller Aneurysmen**

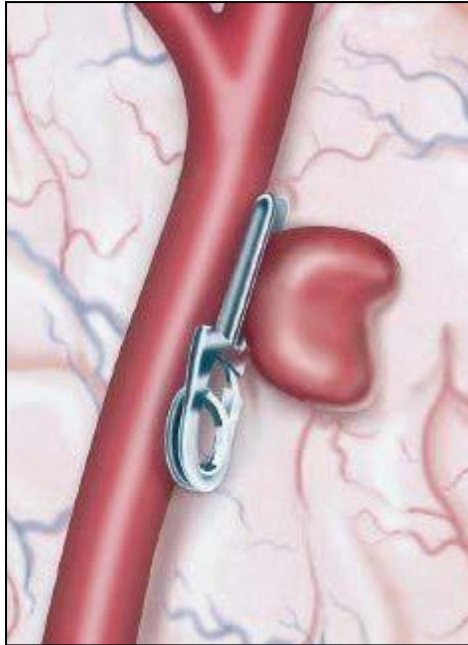
Wie bereits beschrieben, sind Hirngefäßaneurysmen und die Folgen einer Ruptur von großer sozialer und ökonomischer Bedeutung. Die Subarachnoidalblutung ist ein verbreitetes Krankheitsbild, das häufig jüngere Patienten betrifft und mit großer Morbidität und Mortalität verbunden ist.

Das Hauptziel der Behandlung liegt somit im möglichst frühzeitigen Verschluss des Aneurysmas zur Minimierung des Blutungsrisikos.

Das Risiko einer Rezidiv-Blutung aus einem Aneurysma im Rahmen einer Subarachnoidalblutung liegt in den ersten Stunden nach der initialen Blutung bei 15%; in den vier darauf folgenden Wochen verteilt sich das Risiko gleichmäßig und liegt insgesamt bei 40%. Besondere Erwähnung findet dieser Sachverhalt aufgrund der Tatsache, dass sich durch eine Nachblutung die Prognose der Subarachnoidalblutung nochmals verschlechtert: 80% der Betroffenen versterben oder tragen dauerhafte Schäden davon. [94]

Das sogenannte Clipping, also die chirurgische Ausschaltung eines Aneurysmas mittels Gefäßclip, konnte um 1970 die als „Hunterian ligation“ bezeichnete proximale Ligatur der A. carotis als Standardtherapie intrakranieller Aneurysmen ablösen. [63]

Der operative Zugang erfolgt über eine Kraniotomie, bei Aneurysmen der vorderen Zirkulation z.B. standardisiert supraorbital oder fronto-temporal. Das Aneurysma wird dann, nach Eröffnung der Dura, in den basalen Zisternen des Subarachnoidalraums aufgesucht, dargestellt und der Gefäßclip sodann auf den Hals des Aneurysmas an seinem Abgang vom Trägergefäß gesetzt.



*Abbildung 4: Gefäßclip auf einem Aneurysma. Zeichnung nach Referenz [33]*

Hierfür stehen verschieden geformte Titanclips zur Verfügung, die entsprechend der vorliegenden Gefäßanatomie ausgewählt werden können, um je nach Aneurysma-Variation möglichst optimal zu therapieren.

Es galt, durch Studien belegt, dass die früh durchgeführte Aneurysma-Operation innerhalb von zwei bis drei Tagen nach initialer Subarachnoidalblutung das Risiko einer Rezidiv-Blutung effektiv minimieren kann. [36] Aufgrund der Hirnschwellung und der Blutansammlung im Subarachnoidalraum gestaltet sich das operative Vorgehen jedoch gerade in der Akutphase problematisch. [29] Auch die Lokalisation des Aneurysmas spielt hinsichtlich des Patienten-Outcomes eine große Rolle. So gehen Clipping-Operationen an Aneurysmen der hinteren Zirkulation mit höheren Morbiditäts- und Mortalitätsraten einher. [31] Unter anderem genannte Faktoren konnten häufig einer adäquaten bzw. zulänglichen operativen Therapie im Wege stehen.

Bereits in den 70er Jahren konzentrierte man sich zunehmend auf die Entwicklung endovaskulärer Therapiemöglichkeiten. Anfangs verwendete ablösbare Latexballons sowie frei durch den Mikrokatheter einführbare Embolisations-Spiralen waren schwer zu handhaben und erbrachten nur vereinzelt positive Ergebnisse. Oft rekanalisierten die Aneurysmen, auch iatrogene Aneurysma-Rupturen in der Frühphase nach der Embolisation prägten diese Phase.

Der Durchbruch gelang erst 1991 durch Guglielmi mit der Entwicklung von weichen, repositionierbaren und elektrolytisch ablösbaren Platin-Spiralen, der Guglielmi Detachable Coils.



*Abbildung 5: Guglielmi Detachable Coil, Standardcoil (Copyright © 2001 Boston Scientific Corporation. All rights reserved)*

Die gewundenen Platindrähte, die sogenannten Coils, die einen zusätzlichen helikalen oder dreidimensionalen Aufbau besitzen, sind über eine Lötstelle an ihrem Trägerkatheter befestigt und können über Anlegen von schwachem Gleichstrom abgelöst und abgesetzt werden. Der Vorteil ist, dass der Coil bis er optimal innerhalb des Aneurysma-Lumens zu liegen gebracht wurde, beliebig oft zurückgezogen und neu positioniert werden kann, solange der Ablösemechanismus noch nicht betätigt wurde. [5]

Um Störungen durch Patientenbewegungen zu vermeiden, wird der nachfolgend beschriebene Eingriff in Vollnarkose durchgeführt. Über den femoralen Zugang wird zunächst ein Mikrokatheter unter Durchleuchtung in das Aneurysma eingebracht. Über diesen Mikrokatheter wird sodann der Führungsdraht, der den Coil trägt, vorgeschoben und bei korrekter Lage der Spirale im Lumen des Aneurysmas kontrolliert abgelöst. Die erste Spirale bildet im Aneurysma eine Art Körbchen, an dem sich weitere Coils verkeilen können, bis der Aneurysma-Sack dicht mit Spiralen gepackt ist und sich angiographisch nicht mehr mit Kontrastmittel füllt.



*Abbildung 6: Mit Coils behandeltes Aneurysma [33]*

Die Platinspiralen wirken als Wellenbrecher, die den Blutstrom in das Aneurysma brechen und somit verlangsamen. Dies schont zum einen die oft dünne und labile Aneurysma-Wand und fördert zum anderen die Thrombus-Bildung im Lumen.

Mittlerweile stehen eine Fülle von Spiralen mit unterschiedlichen Längen, Durchmessern, Härtegraden und Konfigurationen zur Verfügung. Mit diesen und mit der Kombination aus den verschiedenen Spiralen können Aneurysmen unterschiedlichster Form und Größe adäquat verlegt werden. [29]

Voraussetzung für die Embolisation eines Aneurysmas mittels Coiling ist jedoch die Taillierung des Aneurysma-Halses derart, dass diese das Coil-Paket im Aneurysma-Sack zu halten vermag, um die Dislokation desselben in das Trägergefäß mit der Konsequenz distaler Gefäßverschlüsse und thrombembolischer Ereignisse zu vermeiden. Idealerweise sollte der Aneurysma-Hals höchstens ein Drittel der Breite des maximalen Aneurysma-Durchmessers messen.

In den ersten Jahren nach Einführung des Coilings in den klinischen Alltag wurden nur Patienten, die vom Neurochirurgen als inoperabel erklärt wurden, der interventionellen Neuroradiologie zur Therapie zugeführt. Zu dieser Zeit ergaben sich Indikationen für die endovaskuläre Embolisation z.B. für Aneurysmen die operativ sehr schlecht bzw. nur unter hohem Operationsrisiko zugänglich waren. Auch hatte sich gezeigt, dass die interventionelle Behandlung von Aneurysmen, insbesondere der A.

basilaris, aber beispielsweise auch der para- und infraklinoidalen A. carotis interna, mit einer wesentlich niedrigeren periinterventionellen Komplikationsrate durchführbar war als das neurochirurgische Clipping. [47] [88] Tendenziell bessere Behandlungsergebnisse ergaben sich auch bei Patienten mit rupturierten Aneurysmen und mit höherem Lebensalter sowie aufgetretenen Vasospasmen oder bei Patienten mit initial ungünstigem Hunt-und-Hess-Stadium. Insgesamt wurde so nach und nach bis zu ein Drittel der betroffenen Patienten endovaskulär behandelt, wobei die übrigen Fälle, z.B. die chirurgisch gut zugänglichen Aneurysmen des vorderen Kreislaufs oder Patienten mit leicht verlaufener Subarachnoidalblutung noch lange Zeit in Händen der Neurochirurgen blieben. [5]

Mehr als zehn Jahre nach der Einführung der Guglielmi Detachable Coils konnte die sogenannte ISAT-Studie (International Subarachnoid Aneurysm Trial) die Vorteile der interventionellen Aneurysma-Therapie gegenüber dem operativen Vorgehen deutlich herausarbeiten, sodass das Coiling von einem nicht vollends etablierten Verfahren zur Aneurysma-Therapie für chirurgisch nur mit hohem Risiko behandelbare Patienten zu einer evidenzbasierten Therapie wurde, die das operative Clipping in der Folge als Standardtherapie ablöste.

Die ISAT-Studie ist eine randomisierte, prospektive Studie und verglich (initial über einen Zeitraum von 8 Jahren) das chirurgische Clipping rupturierter intrakranieller Aneurysmen mit endovaskulärem Coiling hinsichtlich klinischem Outcome nach Therapie. [53]

Nach der Randomisierung von 2143 Patienten wurde die ISAT-Studie aus ethischen Gründen vorzeitig abgebrochen, da sich bereits zu diesem Zeitpunkt ein signifikant niedrigeres Behandlungsrisiko für die Coiling-Gruppe ergab. Das klinische Behandlungsergebnis wurde in diese Studie anhand der „modified ranking scale“ (mRS) nach 2 Monaten und nach einem Jahr angegeben: dabei bezeichneten die Grade 0-2 symptomfreie bis leicht behinderte Patienten, die weitgehend unabhängig blieben. Die Grade 3-6 kennzeichneten deutlich bis schwer behinderte bzw. verstorbene Patienten. [5] Die entsprechenden Ergebnisse spiegelt Abbildung 7 wieder.

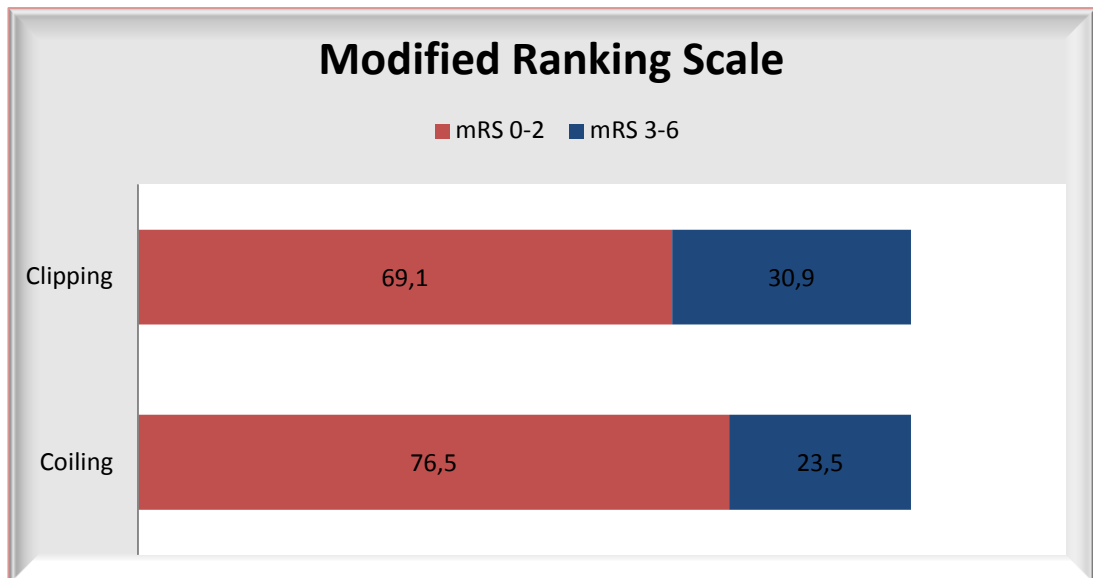


Abbildung 7: Klinische Behandlungsergebnisse der ISAT-Studie (Diagramm nach eigenem Entwurf)

Die relative Risikoreduktion nach einem Jahr durch die endovaskuläre Therapie wurde auf 23,9% berechnet, die absolute Risikoreduktion betrug 7,4%. [53] [54]

Als weiterer Parameter zur Beurteilung der Behandlungseffektivität diene, neben dem klinischen Outcome, die Rekanalisierungs- und Re-Ruptur-Rate.

In der Literatur findet man Rekanalisierungsraten von 8-20 % nach Coiling. [97] Auch bei angiographisch dicht mit Spiralen gepackt wirkendem Aneurysma-Sack ist dieser jedoch in der histologischen Beurteilung nur zu 20-30% ausgefüllt. Besonders bei Aneurysmen größer 15mm, die einen breiten Hals mit direkter Ausrichtung in der Hauptstromrichtung besitzen, besteht ein hohes Risiko der Stauchung und Kompaktierung der Metallspiralen, mit nachfolgender Rekanalisation des Aneurysmas. Zusätzlich erhöht wird dieses Risiko, wenn es initial nicht gelingt den Aneurysma-Hals komplett zu verschließen. Nur etwa 50-60% der Aneurysmen können endovaskulär vollständig ausgeschaltet werden, bei weiteren 20-30% gelingt es das Aneurysma subtotal, mit nur kleinem Halsresiduum zu verschließen. Die übrigen 5-10% müssen als unzureichend behandelt angesehen werden.

Unvollständiger Aneurysma-Verschluss und Rekanalisierung, mit in der Folge reperfundiertem Aneurysma-Dom sind mit einer höheren Rezidiv-Blutungsrate verbunden. Nach ersten ISAT-Ergebnissen war die Re-Ruptur-Rate nach Coiling 1,3mal höher als nach Clipping. Das Rezidiv-Blutungsrisiko lag nach ersten Langzeitergebnissen zwischen 0,4 und 2,4%. [5] [13] [53]



Es stellt sich also die Frage, ob der initiale Benefit durch die niedrigere periinterventionelle Komplikationsrate nach Coiling nicht über mehrere Jahre durch das höhere Blutungsrisiko verloren geht.

Die aktuellen Langzeitergebnisse der ISAT-Studie aus dem Jahr 2009, mit einer mittleren Beobachtungszeit von 9 Jahren zeigen, dass 9% der Patienten in der Coiling-Gruppe erneut interventionell behandelt werden mussten, im Vergleich zur Clipping-Gruppe also ca. 7mal häufiger. Hinsichtlich der „modified ranking scale“ jedoch ergab sich hieraus keine Veränderung im Vergleich zu den ursprünglichen Ergebnissen der ISAT-Studie. [54]

Zusammenfassend zu sagen ist, dass das Risiko einer erneuten Blutung aus dem behandelten Aneurysma nach endovaskulärer Therapie erhöht ist im Vergleich zur chirurgischen Therapie. Das Risiko bleibt jedoch klein und liegt im Bereich des Risikos, eine erneute Subarachnoidalblutung anderer Genese zu erleiden. [54] Das Behandlungsergebnis sollte nach Coiling auch bei klinisch unauffälligen Patienten innerhalb der ersten 6 bis 12 Monate mittels Bildgebung kontrolliert werden, um das Risiko einer Rezidiv-Blutung ggf. durch erneutes therapeutisches Vorgehen zu minimieren.

Die Überlegenheit des Coilings im Hinblick auf Morbidität und Mortalität bleibt auch im Langzeit-Follow-Up signifikant.

In Anbetracht der, seit dem Einzug des Coils in die Kliniken, ständigen technischen Weiterentwicklung, wie z.B. mit thrombogenem Material beschichtete Coils und der ständigen Erweiterung des Erfahrungsschatzes auf diesem Gebiet, ist davon auszugehen, dass die Überlegenheit der interventionellen Neuroradiologie seit damals noch weiter ausgebaut werden konnte.

Das endovaskuläre Aneurysma-Coiling ist im Vergleich zum operativen Clipping ohne Trepanation und Manipulation am Hirngewebe die deutlich weniger invasive Methode und mit einer niedrigeren periinterventionellen Komplikationsrate behaftet. Die permanente prozedurale Morbidität liegt nach einer Metaanalyse zwischen 3,7 und 5,5%, verglichen mit Morbiditätsraten beim chirurgischen Clipping, je nach Studie, zwischen 4 und 15,3%. [68] In besonderem Maße ist das operative Risiko von Aneurysma-Größe und Lokalisation und vom Patientenalter abhängig. [8] [75] Je größer das Aneurysma und je älter der Patient, desto höher auch das Risiko im Rahmen einer chirurgischen Therapie. Vor allem Aneurysmen der hinteren Zirkulation sind mit einer

höheren perioperativen Morbidität und Mortalität behaftet.

Bei endovaskulären Behandlungsmethoden sind die Komplikationen vor allem ischämischer und thrombembolischer Art. Hierbei ist laut Literatur das Risiko besonders bei Aneurysmen der Mediabifurkation erhöht. Durch die Entwicklung optimierter antikoagulatorischer Regimes konnten periinterventionelle thrombembolische Ereignisse in ihrer Häufigkeit deutlich reduziert werden.

Bei postinterventionell auftretenden Infarkten ist oft nicht sicher abzugrenzen, ob diese als Behandlungskomplikation oder als Folge eines Vasospasmus als natürliche Komplikation der Subarachnoidalblutung anzusehen sind. Tendenziell zeigt sich jedoch, dass Vasospasmen und Infarkte nach Coiling seltener auftreten als nach Clipping. [5] An dieser Stelle sei zu erwähnen, dass die Vasospasmus-Phase im Rahmen einer Subarachnoidalblutung für ein endovaskuläres Vorgehen im Gegensatz zur chirurgischen Methode, kein Behandlungshindernis darstellt.

Nach den Ergebnissen der ISAT-Studie ist es nicht mehr vertretbar, intrakranielle Aneurysmen, sowohl rupturierte als auch nicht-rupturierte, ohne Hinzuziehung eines Neuroradiologen und dessen Stellungnahme über die Möglichkeiten der endovaskulären Therapie chirurgisch zu behandeln.

Insbesondere im Falle multilobulärer und komplexer Aneurysmen, bei unübersichtlicher Gefäßanatomie, ggf. mit Gefäßabgängen aus dem Aneurysma selbst, und auch im Hinblick auf andere Teilaspekte der Behandlung einer Subarachnoidalblutung, bleibt eine qualifizierte neurochirurgische Versorgung sowie eine fächerübergreifende, interdisziplinäre Zusammenarbeit auch in Zukunft unabdinglich. [5]

Durch die Weiterentwicklung der bildgebenden, nicht-invasiven Verfahren werden asymptotische, nicht-rupturierte Aneurysmen mit zunehmender Häufigkeit diagnostiziert. Das Management dieser sogenannten inzidentellen Aneurysmen wird derzeit kontrovers diskutiert. Die bisherigen Behandlungsempfehlungen beruhen auf einer individuellen Entscheidung unter Berücksichtigung patientenabhängiger, Aneurysma-abhängiger und Behandlungs-abhängiger Faktoren, bei der im Sinne einer Nutzen-Risiko-Rechnung abgewogen werden soll.

Nach aktueller Datenlage kann festgehalten werden, dass asymptotische

Aneurysmen mit einer Größe von mehr als 10mm in besonderem Maße eine Behandlung rechtfertigen. Einige Autoren empfehlen eine Therapie bereits ab 7mm Aneurysma-Größe. Außerdem sollte eine Behandlung erfolgen bei Patienten mit inzidentellen Aneurysmen, die bereits eine Subarachnoidalblutung aus einem anderen, bereits therapeutisch versorgten Aneurysma erlitten haben.

Für Patienten mit Aneurysmen kleiner 10 bzw. 7mm ohne stattgehabte Subarachnoidalblutung aus einem anderen Aneurysma kann keine allgemeine Empfehlung gegeben werden. Hier sollten vor allem jüngere Patienten, Patienten mit Aneurysmen multilobulärer Konfiguration und Patienten mit auffälliger Familienanamnese einer Therapie zugeführt werden. Fällt die Entscheidung zugunsten einer abwartenden Haltung sollten in jedem Falle regelmäßige Kontrollen durchgeführt werden, um bei einer Größenzunahme bzw. Änderung der Konfiguration adäquat reagieren zu können. [68]

Die Frage nach den Behandlungsoptionen gestaltet sich komplex und fordert Kenntnisse zu Risikoprofilen, die je nach Aneurysma-Lokalisation, Aneurysma-Konfiguration und patientenabhängigen Daten wie Alter und Allgemeinzustand variieren.

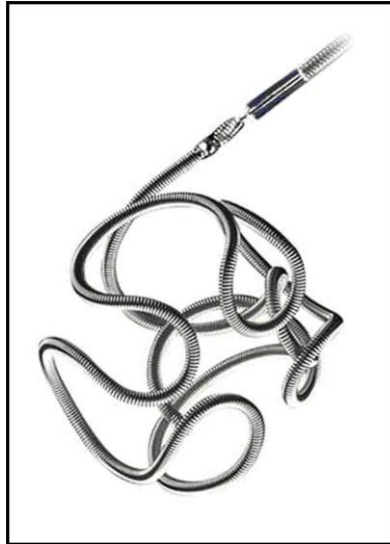
### **3.7. Aktuelle Situation und Stand der Forschung**

Die endovaskuläre Therapie intrakranieller Aneurysmen wurde durch die Einführung der Guglielmi Detachable Coils (GDCs) revolutioniert. Seit Veröffentlichung der ISAT-Studie wurden weltweit mehr und mehr intrakranielle Aneurysmen endovaskulär therapiert und das Coiling intrakranieller Aneurysmen etablierte sich als evidenzbasierte Behandlungsoption.

Die primäre Strategie hinsichtlich der endovaskulären Aneurysma-Therapie bestand darin, den Aneurysma-Sack mit embolischem Material, typischerweise mit Coils zu füllen und so vom Blutfluss im Trägergefäß zu separieren.

Im Verlauf der letzten Jahre wurde durch vielseitige Modifikationen der Platinspiralen stetig versucht, die interventionelle Aneurysma-Therapie zu verbessern und die Rekanalisierungsraten zu minimieren.

So sind derzeit Spiralen in verschiedensten Größen und geometrischen Formen (z.B. 3D-Coils) und unterschiedlichen Härtegraden (z.B. Soft-Coils) auf dem Markt erhältlich.



*Abbildung 8: Guglielmi Detachable Coil. Weiterentwickelter 3D-Coil (Copyright © 2001 Boston Scientific Corporation. All rights reserved)*

Um die Thrombosierung des Aneurysma-Lumens und die Endothelialisierung der Basis zu fördern, wurden speziell beschichtete Platinspiralen entwickelt. Die sogenannten Hydrocoils (Microvention, Fremont, USA) sind mit synthetischem Polyalkohol überzogen, der bei Kontakt mit Blut aufquillt.

Bioaktive Coils sind mit Substanzen beschichtet, die eine körpereigene zelluläre Antwort und so die Bildung einer Neointima-Schicht am Aneurysma-Hals hervorrufen. Auch hier stehen eine Vielzahl verschiedener beschichteter Spiralen zur Verfügung: mit Zytokinen und Wachstumsfaktoren überzogene Coils, sogenannte Matrix-Coils (Boston Scientific, Fremont, USA), Cerecyte- (Micrus Corp., Sunnyvale, CA, USA) oder Nexus-Coils. [35]

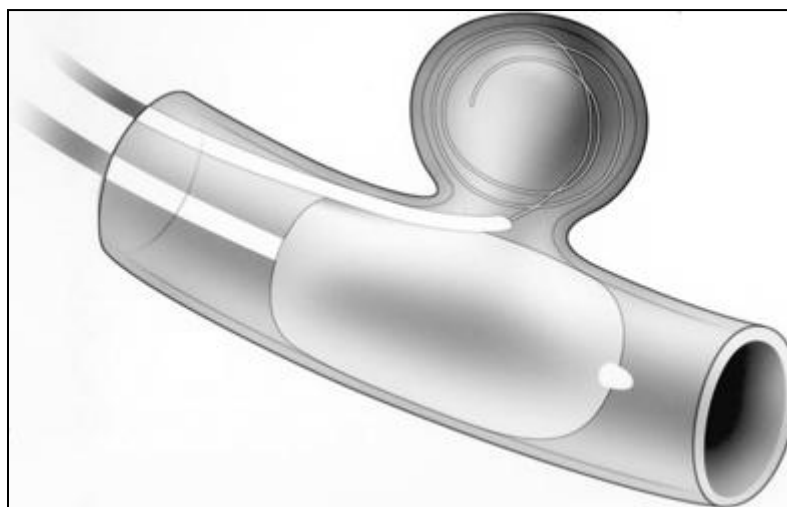
Als weitere Behandlungsoption stehen Flüssig-Embolisate zur Verfügung. Onyx z.B., schon erprobt im Einsatz zur Embolisation intrakranieller Angiome, ist ein biokompatibles Äthylen-Vinyl-Alkoholpolymer, das bei Kontakt mit Blut zu einem polymeren Embolisat präzipitiert. In 2004 zeigte die Studie mit dem Namen CAMEO (Cerebral Aneurysm Multicenter European Onyx) gute Ergebnisse bei der Behandlung besonders auch breitbasiger Aneurysmen. [52] Im Moment beschränkt sich die Anwendung von Onyx auf große bis gigantische Aneurysmen der hinteren Zirkulation. [35] Sowohl die Anwendung zusammen mit Coils, als auch in Kombination mit Stents bzw. in Form der nachstehend beschriebenen Remodelling-Technik ist möglich und wird empfohlen, da sonst die Gefahr besteht, dass das Flüssig-Embolisat in die

Blutbahn eingeschwemmt wird und wichtige Gefäße des Hirnkreislaufs ungewollt verschließt. [50] [52] [56]

Vor dem Hintergrund der Problemstellung der breitbasigen Aneurysmen, mit der Gefahr der Protrusion des Coil-Pakets aus dem Aneurysma-Sack in das Trägergefäß, wurden endovaskuläre Techniken unter Zuhilfenahme von mechanischen Barrieren, die eine Dislokation der Spiralen verhindern sollen, entwickelt.

Einen Lösungsansatz hierzu bietet die von Moret et al. entwickelte Remodelling-Technik. Darunter versteht man den kombinierten Einsatz von Coil und Ballonkatheter. Während des Coilings wird der Ballon so platziert, dass dieser den Aneurysma-Hals abdichtet. Der Vorteil ist, dass der Ballon das Coil-Paket im Aneurysma-Sack hält und dieser im Zuge dessen dichter gepackt werden kann. [55]

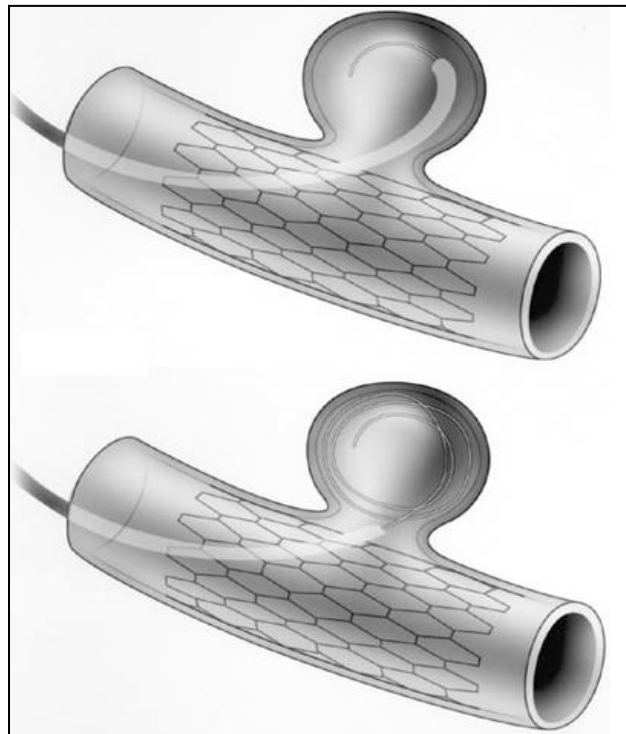
Nachteilig bei dieser Methode wirkt sich jedoch aus, dass die Handhabung zweier Mikrokatheter deutlich anspruchsvoller ist als das konventionelle Coiling unter Gebrauch von nur einem Katheter. Außerdem ist die Gefahr gegeben, durch fehlerhaftes bzw. zu starkes Aufblähen des Ballons Gefäßrupturen, -dissektionen und Vasospasmen zu generieren. Das Thrombembolie-Risiko ist durch den zeitweiligen Verschluss des Trägergefäßes und durch den Einsatz mehrerer Mikrokatheter im Vergleich zum alleinigen Coiling nochmals erhöht.



*Abbildung 9: Schematische Darstellung der Remodelling-Technik [100]*

Als weitere vielversprechende Option zur Behandlung breitbasiger Aneurysmen stellt, neben der Remodelling-Technik unter Einsatz eines Ballons, das sogenannte „stent-assisted coiling“ dar. Es wird also ein Stent im Trägergefäß über dem Aneurysma-Hals

platziert und nachfolgend das Aneurysma-Lumen durch die Maschen des Stents hindurch mit Spiralen aufgefüllt.



*Abbildung 10: Schematische Darstellung des „stent-assisted coiling“ [100]*

Der Stent dient hierbei unter Erhalt der Durchgängigkeit des Trägergefäßes als Widerlager für die Platinspiralen im Aneurysma. Das Stenting hat neben der mechanischen auch eine hämodynamische Komponente, die sich zusätzlich fördernd auf Thrombosierung und Obliteration des Aneurysmas auswirkt. Besonders beim sogenannten „double stenting“, bei dem zwei Stents ineinander gelegt werden beeinflussen die Maschen des Stents über dem Aneurysma-Hals den Blutfluss, verkleinern die Schärkräfte auf den Aneurysma-Dom und erhöhen die Blutviskosität.

In der Anfangsphase wurden Koronar-Stents aus der Kardiologie verwendet. Diese sind jedoch zum großen Teil ballon-expandierbar und wegen ihrer Rigidität in den Gefäßen des Hirnkreislaufs schwer zu führen. Ballon-expandierbare Stents müssen zudem mit einem relativ hohen Druck aufgedehnt werden, wobei die Gefahr der Gefäßwandüberdehnung besteht.

Als erster selbst-expandierbarer Neurostent kam der NEUROFORM<sup>®</sup> (Boston Scientific, Fremont, CA, USA) im Jahr 2002 auf den Markt. Dieser ist wegen seines „open cell designs“ flexibel und lässt sich gut durch die intrakraniellen Gefäße navigieren. Bis

heute wurden verschiedene Stent-Devices für die endovaskuläre Therapie breitbasiger und komplexer intrakranieller Aneurysmen jeglicher Lokalisation entwickelt, beispielsweise LEO<sup>®</sup> (Balt, Montmorency, France) und Enterprise<sup>®</sup> (Cordis Neurovaskular, Miami, FL, USA). Letztgenannte Stents sind bei initial fehlerhafter Position wieder zurückziehbar und neu positionierbar. [97]

Nicht außer Acht gelassen werden darf die thrombogene, Plättchen-aktivierende Wirkung der Stents. Unter Zuhilfenahme eines Stents ist diese im Vergleich zum konventionellen Coiling deutlich erhöht und erfordert eine intensive und langandauernde medikamentöse Thrombozytenaggregations-Hemmung, die wiederum insbesondere im Falle einer Subarachnoidalblutung, ein erhöhtes Blutungsrisiko mit sich bringt.

Auf der anderen Seite ist durch die Möglichkeit einer In-Stent-Stenose noch Monate nach der initialen Behandlung das Risiko für ischämische Komplikationen erhöht. Aus bisherigen Studien ging hervor, dass diese Ischämien oft asymptomatisch verlaufen und keinen signifikanten Anteil an der Langzeitmorbidity und -mortality haben. [26]

## 4. Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit

Vor dem Hintergrund breitbasiger Aneurysmen wurden in den vergangenen Jahren, wie obig beschrieben, verschiedene Verfahren und Techniken entwickelt, um das Komplikationsrisiko zu minimieren und eine adäquate endovaskuläre Therapie auch komplexer intrakranieller Aneurysmen zu ermöglichen.

Durch die Entwicklung dreidimensionaler Coils, sowie durch Verfahren wie das „stent-assisted coiling“ konnte das Behandlungsspektrum diesbezüglich deutlich erweitert werden.

Trotzdem stellen große Aneurysmen und die sogenannten „wide-necked aneurysms“ weiterhin eine Herausforderung dar. Die Rekanalisierungs-Rate liegt hier auch heute noch bei annähernd 50%. [26]

Das „stent-assisted coiling“ stellt außerdem hohe Anforderungen an den Interventionisten. Limitiert ist der Einsatz dieses Verfahrens nicht selten durch schwierige anatomische Verhältnisse, in denen es nicht gelingt den Mikrokatheter durch die Stent-Maschen zu manövrieren.

So ist das Gebiet der endovaskulären Therapie intrakranieller Aneurysmen bei weitem noch nicht abgeschlossen und der ständigen Weiterentwicklung unterworfen.

Basierend auf dem Gedanken, den Stent nicht nur als mechanisches Widerlager der Coils einzusetzen, sondern sich dessen hämodynamischer und biologischer Eigenschaften zu Nutze zu machen, beschäftigt sich ein Forschungszweig der minimal-invasiven Therapie intrakranieller Aneurysmen mit Entwicklung von Stents, die unter alleinigem Einsatz eine Aneurysma-Okklusion ermöglichen.

Unter diesem Gesichtspunkt erhoffte man sich von ursprünglich aus der Kardiologie stammenden beschichteten, sogenannten „covered stents“ neue Möglichkeiten. Diese Art von Stent besitzt eine undurchlässige Innenauskleidung, die gewährleisten sollte, ohne zusätzliches Coiling das Aneurysma vom Blutfluss zu trennen und so zu verschließen. Die bisher erhältlichen Implantate weisen jedoch für den intrakraniellen Einsatz eine zu geringe Flexibilität auf. Das Risiko der In-Stent-Stenose ist in diesem Zusammenhang noch nicht ausreichend geklärt, bleibt jedoch auf Grund der Erfahrungen aus anderen Gebieten der Medizin zu berücksichtigen. [40] Des Weiteren überzieht die erwähnte undurchlässige Innenauskleidung den gesamten Stent, sodass eventuell in direkter Umgebung des Aneurysmas liegende Gefäßabgänge vom



Trägergefäß ebenfalls vom Stent verschlossen werden.

Die neueste Entwicklung in diese Richtung ist ein tubuläres, Stent-ähnliches, selbst-expandierbares Metallgeflecht, das das Aneurysma-Trägergefäß „rekonstruieren“ und den Blutfluss entlang des normalen anatomisch vorgegebenen Wegs leiten soll. Experimentelle und präklinische Studien ergaben, dass dieses sogenannte „flow diverting device“ bzw. „flow disrupting device“ endoluminal auf Höhe des Aneurysmas platziert, die Tendenz zeigt, eine Stase und folglich eine Thrombus-Bildung im Aneurysma-Lumen herbeizuführen. Auch zeigte sich, dass im Gegensatz dazu offensichtlich der Blutfluss in kleineren Gefäßabgängen durch dieses Pipeline-ähnliche Geflecht nicht beeinträchtigt wird. [25] [39]

Das Ziel dieser Arbeit ist nun, einen neuen selbst-expandierbaren Stent, der speziell zur Anwendung und Navigation im Hirnkreislauf entworfen wurde auf experimenteller Basis zu testen.

Das Prinzip dieser Entwicklung beruht auf dem Vorhandensein einer sogenannten funktionellen Zone im Zentrum des Stents. Diese besteht aus einem hier besonders engmaschig geflochtenen Stent-Gerüst, das über dem Aneurysma-Hals platziert wird und das Aneurysma-Lumen von der Blutzirkulation trennen und dessen Thrombosierung herbeiführen soll, ohne eine zusätzliche Coil-Embolisation zu benötigen. Die weitmaschigen Zonen jeweils am Ende des Stents sollen den weiteren Blutfluss in eventuell in der Umgebung vorhandenen Gefäßabgängen gewährleisten.

## 5. Material und Methoden

### 5.1. Versuchsmodell und Versuchstiere

Die Grundlage des experimentellen Teils dieser Arbeit bildet das 1999 von Altes und Cloft beschriebene Modell zur Induktion von Bifurkationsaneurysmen an New Zealand White Rabbits.

Die Vorteile dieses Modells ergeben sich zum Einen aus den für die gegebene Fragestellung positiven physiologischen Eigenschaften der Versuchstiere: sowohl das Blut- als auch das Gerinnungs- und Fibrinolysesystem der Tiere sind sehr gut mit den Mechanismen bei Menschen zu vergleichen. Auch der Blutdruck der Kaninchen, mit typischerweise 90- 130 mmHg systolisch und 90- 80 mmHg diastolisch, liegt im Bereich menschlicher Drücke.

Zum Anderen ermöglicht dieses Modell ohne tiefgreifende chirurgische Kenntnisse die zuverlässig reproduzierbare Induktion von Aneurysmen, die sowohl in Ausmaß, Form und Größe, als auch in hämodynamischen und physikalischen Gesichtspunkten mit intrakraniellen Aneurysmen bei Menschen vergleichbar sind. [17]

Die Versuchsreihe wurde mit 13 New Zealand White Rabbits mit einem Gewicht von 3- 5 kg durchgeführt.

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

### 5.2. Anästhesie

Die Narkoseeinleitung erfolgte mit Ketamin (Ketavet; Vedeco, St Joseph; Dosierung: 60 mg pro Kg Körpergewicht) und Xylazin (Tranquived, Vedeco; Dosierung 6 mg pro Kg Körpergewicht) im Gemisch, das i. m. appliziert wurde. Die Wirkung trat gewöhnlich nach 10 bis 15 Minuten ein und hielt ohne weitere Maßnahmen ca. 40 Minuten. Anschließend wurde den narkotisierten Tieren eine Dauerverweilkanüle in die linke Ohrvene gelegt und, um die Austrocknung der Augen bei jetzt fehlendem Lidschluss zu vermeiden wurde mit Bepanthen Augen- und Nasensalbe gearbeitet.

Zur Aufrechterhaltung der Narkose wurde die oben erwähnte Mischung aus Ketamin und Xylazin, aufgezogen auf 10 ml mit 0,9 %iger NaCl-Lösung über die Ohrvene appliziert. Die Flussrate über den Perfusor war dem jeweiligen Tier angepasst und betrug im Mittel 2,5 ml/h.

### 5.3. Operative Eingriffe am Versuchstier

#### 5.3.1. Aneurysma-Induktion

Nach entsprechender Lagerung des Tieres, auf dem Rücken mit überstrecktem Kopf nach hinten, wurde die Halsregion rasiert, desinfiziert und steril abgedeckt.

Der Hautschnitt erfolgte paramedian rechts, war etwa 3-4 cm lang und reichte idealerweise bis ca. 1 cm über dem Manubrium sterni.

Platysma und Muskelfaszien wurden gespalten und die A. carotis communis dextra zwischen dem M. sternocleidomastoideus und dem M. sternothyroideus auf einer Strecke von ca. 2 cm freipräpariert.

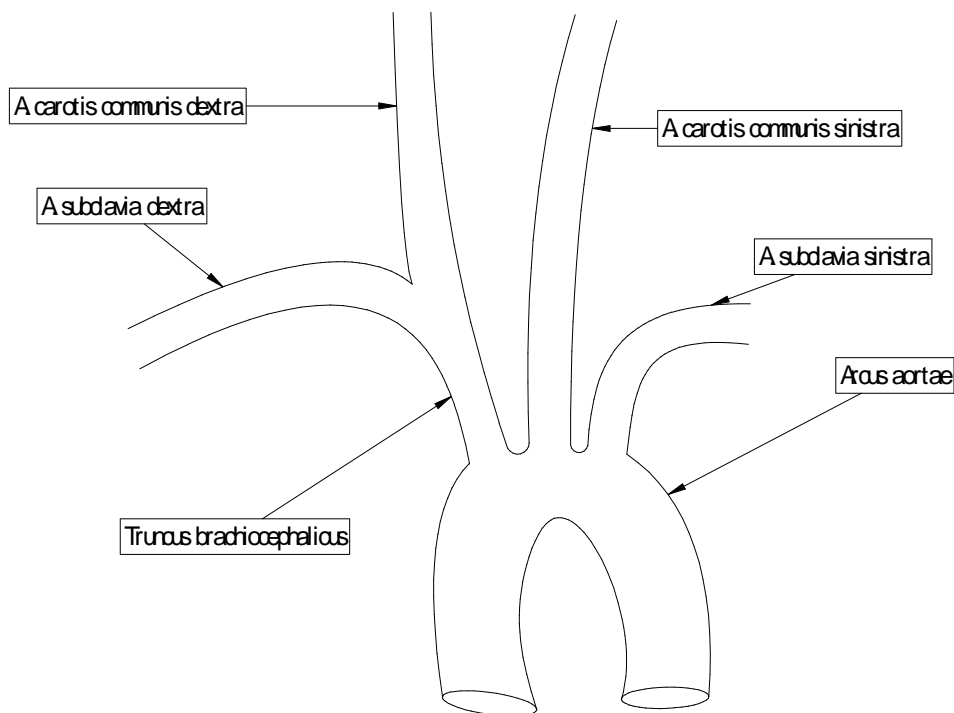


Abbildung 11: Schematische Darstellung der anatomischen Verhältnisse, Aortenbogen und supra-aortale Gefäße (Zeichnung nach eigenem Entwurf)

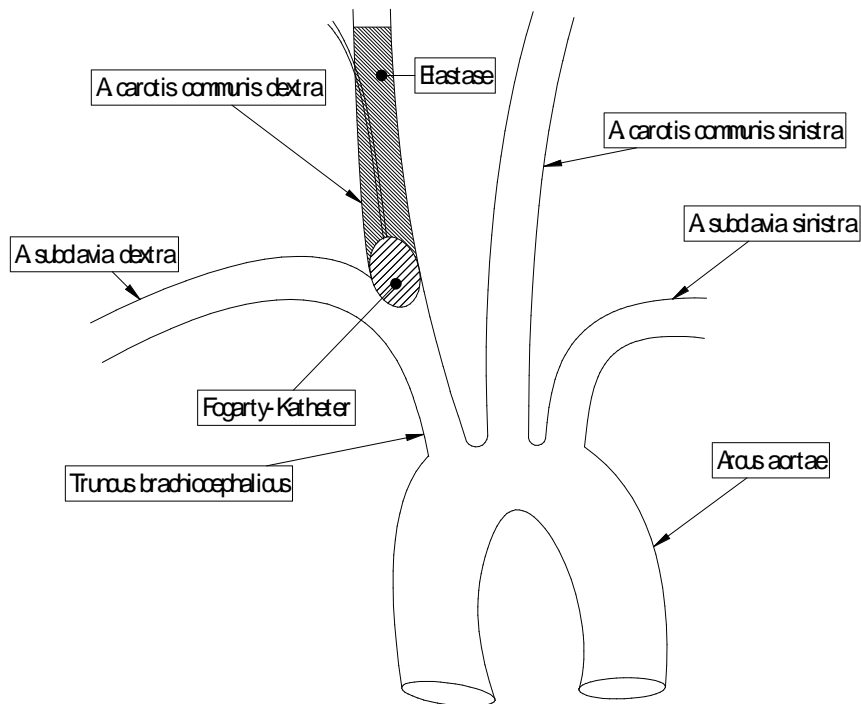
Daraufhin wurde die Arterie mit drei Ligaturen (nichtresorbierbare 4-0 Ethibond-Fäden) umschlungen: eine am distalen Ende der präparierten Strecke, die sofort fest geknotet wurde, eine in der Mitte, um die Schleuse zu fixieren und eine am proximalen Ende. Der Verschluss der Arterie wird von den Tieren aufgrund der guten Kollateralisierung im Hirngefäßkreislauf sehr gut toleriert.

Unter Anheben der proximalen Ligatur, um den Blutverlust zu minimieren, wurde die Arterie nun mit einer Mikroschere quer zu ihrem Verlauf eröffnet. Die Arterie musste

hierbei zur Hälfte durchtrennt werden, um im Folgenden eine 4F-Schleuse führungsdrahtgestützt und entgegen des Blutflusses in das Gefäß einführen zu können (Cordis Endovaskular, Miami Lakes, Florida).

Daraufhin wurde das Gefäß mit 2-3 ml Kontrastmittel angespritzt und zur besseren Orientierung die Morphologie des Gefäßbaums mittels eines Roadmaps festgehalten. Nun konnte ein 3F Fogarty-Ballonkatheter unter angiographischer Kontrolle zielgenau am Abgang der A. carotis communis aus dem Truncus brachiocephalicus platziert und geblockt werden.

Zum Blähen des Ballons wurde ein 50/50 Gemisch aus Kontrastmittel und NaCl 0,9% benutzt. Es sollte nun, bei regelrechtem Sitz des Ballonkatheters, das Gefäß auch nach proximal verschlossen sein (distaler Verschluss durch Ligatur zu Beginn), sodass ein geschlossenes System entsteht. Dessen Dichtigkeit wurde anschließend mittels zusätzlich eingeführtem Mikrokatheter und Kontrastmittelapplikation angiographisch kontrolliert. Falls hierbei kein Leck zu beobachten war, wurden im Folgenden 100 U Schweine-Elastase (Worthington Biochemical, Lakewood, NJ) per Mikrokatheter gespritzt, mehrmals aspiriert und anschließend ca. 0,7 ml NaCl 0,9% nachgespritzt, um den Totraum des Mikrokatheters zu überwinden und eine gute Verteilung des Enzyms zu gewährleisten. Die Elastase, eine Kollagenase, die dafür Sorge tragen soll die Lamina elastica des Gefäßes zu zerstören und auch um eine Vasokonstriktion und den Verschluss des Gefäßstumpfes zu verhindern, wurde 20 Minuten inkubiert.



*Abbildung 12: Schematische Darstellung des Aortenbogens mit distaler Ligatur und proximaler Blockung der A. carotis communis dextra (Zeichnung nach eigenem Entwurf)*

Danach wurden der Mikrokatheter und nach Entblockung der Fogarty-Katheter unter Sicht entfernt. Die Schleuse wurde gezogen und das Gefäß mit der schon vorbereiteten proximalen Ligatur verschlossen.

Mittels Faszien- und Subkutan-Nähten wurden die Wundränder adaptiert und die Wunde anschließend mit einer Intrakutan-Naht verschlossen.

Die Tiere erwachten ca. 15 Minuten nach Beendigung der Narkose und konnten in den Tier-Stall zurück gebracht werden. Der Eingriff dauerte üblicherweise 60-90 Minuten.

Auf gesonderte venöse Kontrollangiographien zur Überprüfung der Aneurysma-Ausbildung vor dem eigentlichen Stenting wurde verzichtet, da die Erfahrung zeigte, dass mit diesem Versuchsmodell eine zuverlässige Induktion sacculärer Aneurysmen möglich ist.

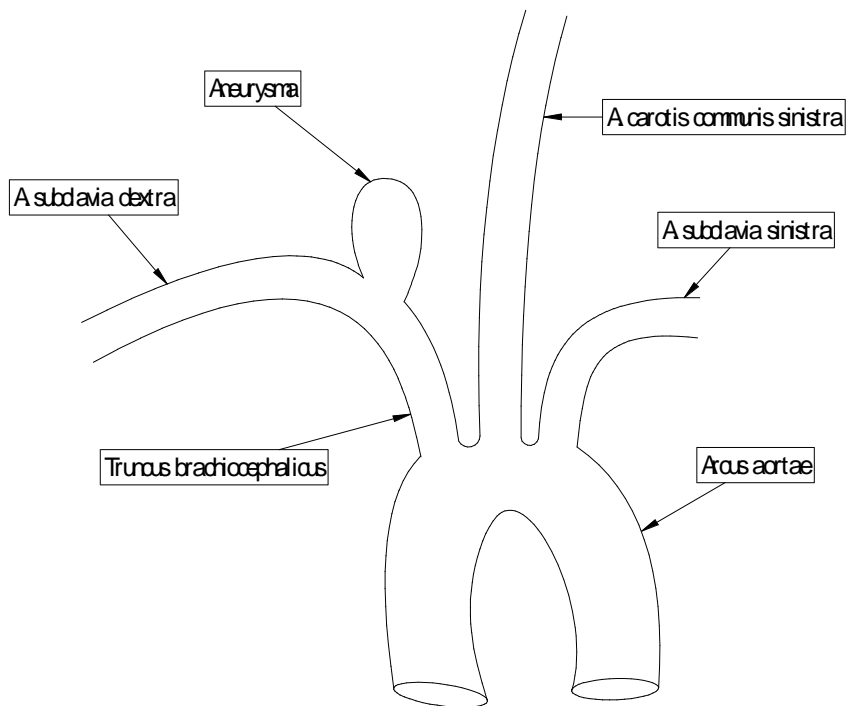


Abbildung 13: Schematische Darstellung des 4 Wochen nach dem Induktionsengriff entstandenen Aneurysmas (Zeichnung nach eigenem Entwurf)

### 5.3.2. Stent-Design und endovaskuläre Therapie

Der von uns verwendete Stent der Firma JOTEC wurde für die Therapie intrakranieller Aneurysmen entwickelt, wobei er diese ohne den zusätzlichen Gebrauch von Coils verschließen soll.

Es handelt sich um einen nicht beschichteten und sich selbst entfaltenden Stent. Er ist geflochten aus 24 Nickel-Titan-Drahtfilamenten mit jeweils 0,048 mm im Durchmesser. Sechs dieser Filamente enthalten einen Kern aus Platin zur besseren röntgenologischen Sichtbarkeit des Stents. Die Bioverträglichkeit wird gewährleistet durch ein spezielles Schleifverfahren.

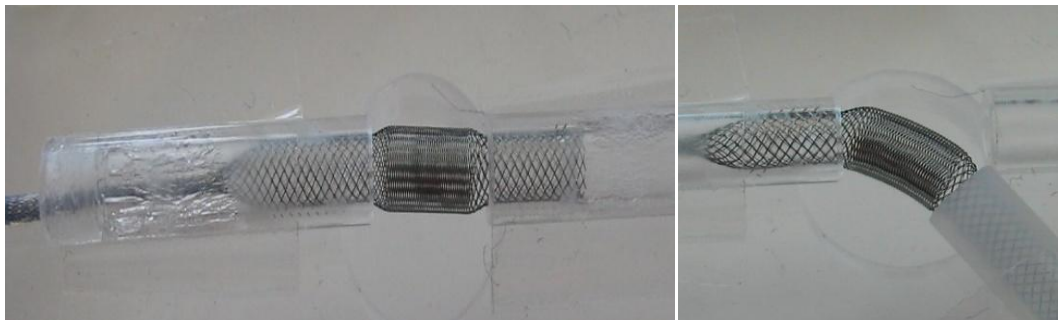
Ein besonderes Charakteristikum des Stents ist, dass er aus zwei unterschiedlich geflochtenen Anteilen besteht: die sogenannte funktionelle Zone liegt im Zentrum des Stents und nimmt etwa 70% der Gesamtlänge ein. Sie zeichnet sich durch das hier besonders eng geflochtene Stent-Gerüst aus.

Die marginalen Zonen jeweils am Ende des Stents hingegen weisen weitere Maschen auf.



*Abbildung 14: JOTEC-Stent (15x2,5mm) im Größenvergleich*

Die Größe der rautenförmigen Drahtzwischenräume variiert zwischen 86 und 100  $\mu\text{m}$ . Die funktionelle Zone des Stents mit ihren kleineren Waben ist dafür bestimmt, direkt auf Höhe des Aneurysmas platziert zu werden. Hier, über der Aneurysma-Öffnung, erreicht die zentrale Zone durch den fehlenden Widerstand (durch z. B. eine Gefäßwand) ihre höchste Maschendichte.



*Abbildung 15 und Abbildung 16: Veranschaulichung der Funktion der dichten Zone im Zentrum der Stents*

So soll die Blutzirkulation minimiert und dadurch die Thrombus-Bildung im Aneurysma gefördert werden. In der Peripherie hingegen soll der Verschluss eines Gefäßabgangs vom Trägergefäß durch den Stent selbst verhindert werden, deshalb das hier lockere Geflecht.

Die verwendeten Stents waren zwischen 10mm und 20mm lang, ihr Durchmesser lag zwischen 2,5mm und 4mm.

Das für die Testphase provisorisch entwickelte 3,6F-Absetzsystem ist aufgeladen mit Stent. In komprimiertem und gefaltetem Zustand liegt das Geflecht im Katheter-Lumen unter Spannung. Ist der Katheter soweit vorgeschoben, dass der Stent mit dessen Spitze an seinem Bestimmungsort im Trägergefäß liegt, wird die Ausfaltung des Stents herbeigeführt. Der Pusher wird vorgeschoben und dadurch die äußere Hülle der Katheter-Spitze zurückgezogen. Das distale Ende des Stents wird also freigesetzt und legt sich an die Gefäßwand an. Durch die ihm eigene Tendenz sich zu entfalten und indem der Pusher immer weiter vorgeschoben wird, wird die äußere Hülle des Systems weiter zurück gedrängt, bis der Stent vollends abgelöst ist. Indem der Pusher zurückgezogen wird, ist bis zu einem gewissen Grad möglich den Stent bei falscher Lage wieder einzuholen. Je nachdem welche Stent-Größe im Vergleich zur Gefäßgröße gewählt wird, also je nachdem wie viel Platz der Stent hat sich zu entfalten, variiert auch dessen Länge. Bei breitem Gefäßdurchmesser wird der Stent kürzer, bei schmalem Gefäß wird er länger.

4-6 Wochen nach der Aneurysma-Induktion wurden die Versuchstiere ihrer interventionellen Behandlung mittels Stent zugeführt.

Die Vorbereitung des Kaninchens auf diesen Eingriff erfolgte zunächst wie im vorherigen Abschnitt beschrieben. Narkoseeinleitung und -aufrechterhaltung mit Ketamin und Xylazin, Schutz der Bindehaut mit Bepanthen-Salbe, und Lagerung des Tieres auf dem Rücken liegend.

Danach wurde die rechte Leiste rasiert, desinfiziert und steril abgedeckt. Der ca. 3 cm lange Hautschnitt wurde quer zum Verlauf des Gefäß- Nerven- Strangs der Leiste entsprechend der Hautspaltlinien gesetzt.

Die in der Tiefe der Leiste liegende A. femoralis wurde aus ihrem bindegewebigen Umbau, in dem sie zusammen mit gleichnamiger Vene und gleichnamigem Nerv verläuft, freipräpariert und wiederum mit drei Ligaturen (Mersilene-Fäden) versehen. Wie obig beschrieben wurde auch hier das Gefäß mit der distal angelegten Ligatur verschlossen. Danach wurde die Arterie weiter proximal davon mit einer Mikroschere eröffnet. Eine 3F- Schleuse wurde retrograd eingeführt und mittels Ligatur fixiert. Über die Schleuse wurde ein Tracker Excel 14 2-Tip Mikrokatheter (Boston Scientific Target, Fremont, Ca/USA) und ein 0.10 Transend Draht (Boston Scientific Target, Fremont, Ca/USA) in das Gefäßsystem eingebracht und unter Durchleuchtung in den



Aortenbogen vorgeschoben. Dort wurde über den Mikrokatheter Kontrastmittel appliziert, um sich ein Bild von den anatomischen Verhältnissen des Gefäßbaums und des Aneurysmas selbst zu machen. Auch hier wurde ein Roadmap erstellt, um den Stent möglichst genau auf Höhe der Aneurysma-Basis positionieren zu können. Anschließend musste der Katheter, jetzt wiederum mit Mikrodraht in der A. subclavia dextra platziert werden. Der Mikrokatheter wurde nun gezogen, wobei der Draht in besagter Position verblieb. Das Absetzsystem konnte so führungsdrahtgestützt nach kranial gebracht werden, bis er im Verlauf der A. subclavia lag und der Stent auf Höhe des Aneurysma-Halses zu liegen kam.

Wie eben beschrieben konnte der Stent nun unter Sicht abgesetzt werden, indem der Pusher des Systems betätigt wurde. Dabei war darauf zu achten, den Katheter nicht zurückzuziehen, da in diesem Falle der Stent ebenfalls bewegt würde und nicht mehr an gewünschter Position abzusetzen wäre.

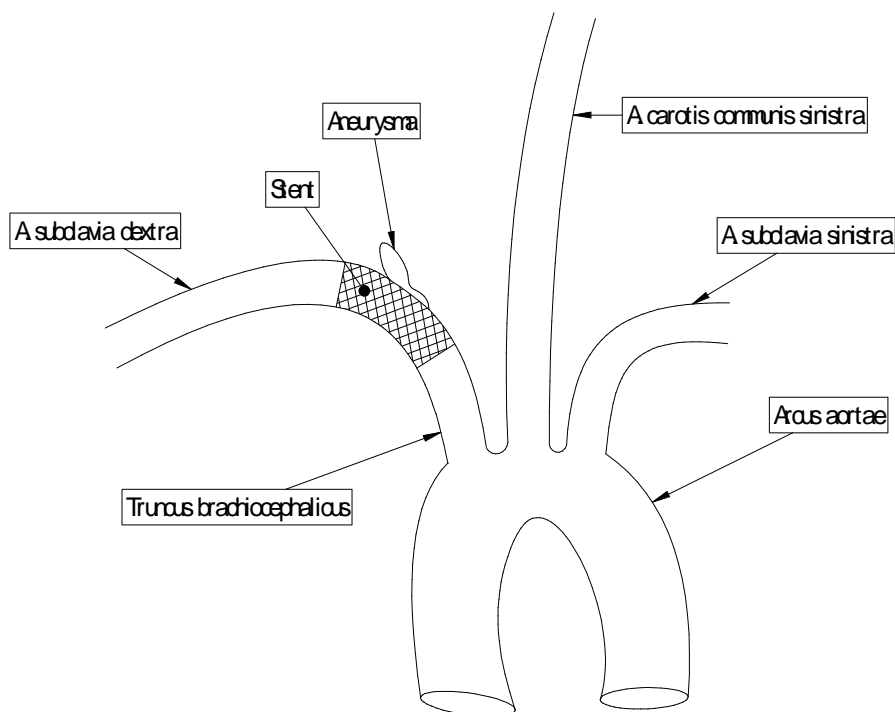


Abbildung 17: Schematische Darstellung mit unter dem Aneurysma platziertem Stent (Zeichnung nach eigenem Entwurf)

Im Anschluss an das Stenting wurde das Absetzsystem gezogen und über den noch liegenden Mikrodraht erneut der Mikrokatheter eingeführt. Über diesen wurde nun, direkt postinterventionell und nach 20 Minuten Kontrastmittel appliziert und eine DSA-Serie angefertigt, um den Therapie-Erfolg zu beurteilen.

Danach wurden Mikrokatheter und Schleuse gezogen und die A. femoralis mit einer anfangs vorbereiteten dritten Ligatur verschlossen. Wie auch bei der Aneurysma-Induktion wurde anschließend die Wunde in drei Schichten adaptiert. Nachdem die Tiere aus der Narkose erwacht waren, konnte die Kanüle aus der Ohrvene gezogen und die Kaninchen in den Stall zurück gebracht werden.

#### **5.4. Antikoagulation**

Zwei Tage vor Intervention wurde mit der oralen Antikoagulation begonnen. Diese wurde einen Monat, bis zur 4-Wochen-Kontrolle und Euthanasie der Tiere fortgeführt. Die Versuchstiere erhielten täglich 10 mg/kg Aspirin, sowie 10 mg/kg Clopidogrel. Die Tabletten wurden gemörsert und über das Trinkwasser verabreicht.

#### **5.5. Kontrollangiographie**

Jeweils 2 und 4 Wochen nach der Intervention wurde bei den Kaninchen eine Digitale Subtraktions-Angiographie (DAS) durchgeführt, um die Durchblutung des Aneurysmas bzw. die Verschlussrate, auch im zeitlichen Verlauf und letztendlich den Erfolg der Therapie zu überprüfen und bildlich fest zu halten.

Die Tiere wurden venös kontrollangiographiert. Ihnen wurde i.m. das schon genannte Narkosegemisch appliziert und dann eine Kanüle in die Ohrvene gelegt. Wieder wurden die Tiere so gelagert, dass sie rücklings auf dem Angiographisch lagen. Über die Kanüle in der Ohrvene wurden nun zum Erstellen der Angiographie 5-8 ml Kontrastmittel und sofort anschließend 5-8 ml NaCl 9% im Bolus gespritzt. Der Wechsel von Kontrastmittel auf NaCl 9% musste sehr schnell erfolgen, um eine ausreichende Perfusion der rechten A. subclavia, und gegebenenfalls des Aneurysmas zu gewährleisten. Zum besseren Handling wurde hier ein Drei-Wege-Hahn eingesetzt.

Die Tiere erwachten nach ca. 15-20 Minuten und konnten, nachdem ihre Kanüle gezogen war in ihren Stall gebracht werden.

#### **5.6. Euthanasie der Versuchstiere**

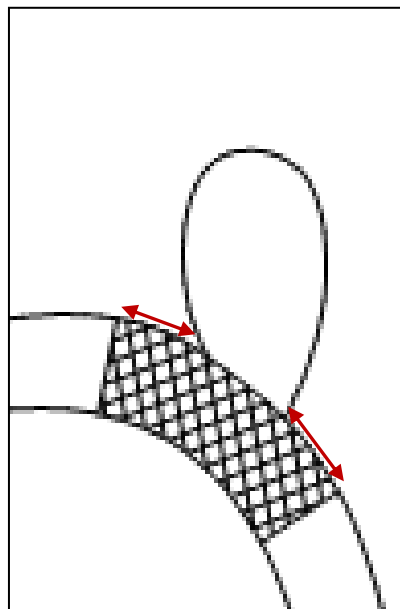
Die Kaninchen wurden direkt nach der letzten, 4-Wochen-Kontrollangiographie mit einer i.v. applizierten Überdosis Phenobarbital-Natrium (Narcofen, 16g/100ml; MERIAL

GmbH) eingeschläfert. Zur histologischen Beurteilung des Aneurysmas, des Stents und des gestenteten Gefäßes wurde den Tieren der Aortenbogen mit Truncus brachiocephalicus und Aneurysma und ein Teil der A. subclavia en bloc entnommen.

## 5.7. Auswertung der Ergebnisse

### 5.7.1. Angiographische Ausmessung

Um die Effizienz und Auswirkung der durchgeführten endovaskulären Therapie auf Aneurysma und Trägergefäß im Verlauf zu objektivieren, wurden die während der Kontrollangiographien (direkt postinterventionell, nach 20 Minuten, nach 2i und 4 Wochen) erstellten und gespeicherten Angiographie-Serien mit Hilfe der Software OsiriX ([www.pixmeo.com](http://www.pixmeo.com)) analysiert. Am Maximum des Kontrastes unseres Gefäßsystemabschnitts wurde einerseits das Aneurysma an sich in Höhe und Breite (an der Basis, der Mitte und der Spitze), aber andererseits auch die Lage des Stents im Trägergefäß und in Bezug auf das Aneurysma vermessen. Gemessen wurden jeweils der proximale und der distale Stent-Überstand.



*Abbildung 18: Schematische Darstellung der Messmethode des proximalen und distalen Stent-Überstands*

Auch die Auswirkungen des Stents auf das Trägergefäß im Hinblick auf die Verformung unmittelbar durch den Stent (Aufdehnung bzw. Stauchung) mit hieraus resultierenden

Konsequenzen, wie z.B. distale Vasospasmen oder Verletzungen der A. subclavia wurden in Augenschein genommen. Der Durchmesser der A. subclavia wurde distal des Stents vermessen.

### **5.7.2. Verschluss-Qualität**

Um die Verschlussqualität eines Aneurysmas nach dem Stenting zu objektivieren, wird diese in Prozent in drei Stufen ausgedrückt: ein Verschluss von <95 %, 95-99% und von 100 %. Während man bei Werten unter 95% von einem inkompletten Verschluss spricht, gelten Werte von 95-99% und 100% als kompletter Verschluss. Ein Wert von 95-99% bezeichnet z.B. die Tatsache, dass keine Aneurysma-Perfusion gegeben, aber ein Halsresiduum nachweisbar ist. Die Werte werden initial in der Digitalen Subtraktions-Angiographie, sowie nach 20 Minuten, nach 2 und 4 Wochen ermittelt.

### **5.7.3. Histologische Aufbereitung und Beurteilung**

Nach der Euthanasie und Sektion der Versuchstiere wurde das Explantat, bestehend aus Aortenbogen, Truncus brachiocephalicus mit Stent, Aneurysma und einen Teil der A. subclavia in 3%- BPS-Formalinlösung fixiert. Nach der Freipräparation der Präparate von umliegendem Gewebe wurden diese in Methylmethacrylat eingebettet. Nach einer 4-wöchigen Aushärtungsphase erhält man Methylmethacrylat-Blöcke. Diese werden im Folgenden mit einer Diamantsäge zugeschnitten. Die so erhaltene Oberfläche wurde um Unebenheiten auszugleichen vorsichtig geschliffen und poliert und anschließend auf ein Plexiglas-Objektträger aufgeklebt. Anschließend wurde der überstehende Gewebekblock abgesägt und das Restpräparat auf eine Dicke von ca. 10 µm heruntergeschliffen und wiederum hochglanzpoliert. Die Schnitte wurden mit Toluidinblau gefärbt und mikroskopiert. Dieses Verfahren zur histologischen Aufarbeitung war bereits vorbeschrieben. [72] Die histopathologische Analyse und Befundung wurde von einem erfahrenen Neuropathologen durchgeführt.

Folgende Fragepunkte waren hinsichtlich der histologische Befundung von Interesse:

- In wie weit ist der Stent in das umliegende Gewebe eingewachsen?
- Ist das Aneurysma thrombosiert bzw. verschlossen?
- Ist das Aneurysma-Trägergefäß (ATG) weiterhin durchgängig?
- Wie liegt bzw. fügt sich der Stent an die Arterienwand des ATG an?

## 6. Ergebnisse

Es wurden 11 von insgesamt 13 Versuchstieren in die Bewertung miteinbezogen.

Zwei Tiere verstarben auf Grund Komplikationen während der Aneurysma-Induktion.

Ein Kaninchen (hier genannt Nr. 10) entwickelte am ersten Tag nach erfolgreich durchgeführtem Stenting eine Hemiplegie und verstarb gleichentags während der Kontrollangiographie. Wegen des positiven Interventionsergebnisses haben wir uns entschieden dieses Versuchstier mit in die Auswertung aufzunehmen.

### 6.1. Angiographische Beurteilung

#### 6.1.1. Initiale Aneurysma-Größe

Zur Größeneinschätzung wurden angiographisch folgende Messwerte erhoben: die Breite des Aneurysmas an dessen breitester Stelle, sowie an der Basis und die Höhe des Aneurysmas.

Um näherungsweise das Aneurysma-Volumen zu errechnen, wurde je nach Aussehen der Aussackung, entweder von einem zylindrischen oder kegelförmigen geometrischen Körper ausgegangen (s. Abbildungen Nr. 19 und 20).

Für die zylindrische Form ergibt sich folgende Formel („a“ für Basisbreite; „b“ für maximale Breite):

$$V_{Aneurysma} = \pi \times r^2 \times h = \pi \times \left( \frac{a+b}{2} \times \frac{1}{2} \right)^2 \times h$$

Kegelförmige Körper werden wie folgt berechnet:

$$V_{Aneurysma} = \frac{1}{3} \times \pi \times r^2 \times h = \frac{1}{3} \times \pi \times \left( \frac{a}{2} \right)^2 \times h$$

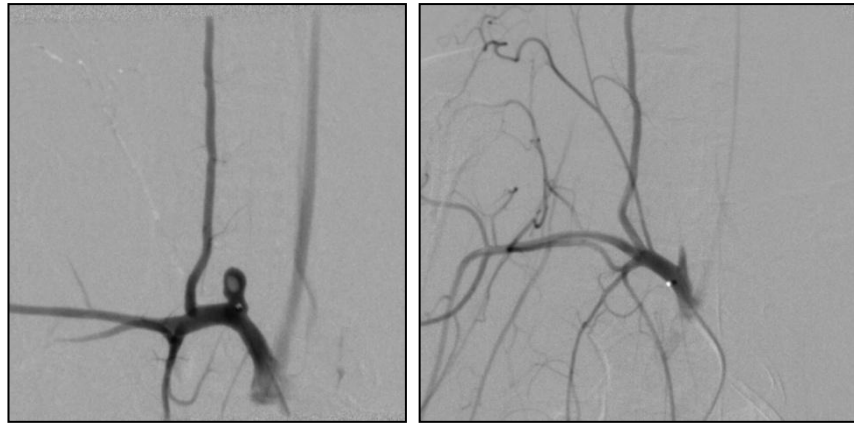


Abbildung 19 und Abbildung 20: Zylinderförmiges (links) und kegelförmiges (rechts) Aneurysma

Untenstehende Tabelle zeigt die Abmaße der Aneurysmen vor dem Stenting.

Ebenso ist daraus ersichtlich welcher geometrischen Form das jeweilige Aneurysma zugeordnet wurde und das mit entsprechender Formel errechnete Volumen. Auch aufgeführt ist jeweils das Verhältnis aus der maximalen Breite der Mitte des Aneurysmas und der Basisbreite. Liegt der Quotient unter 2, so kann man von einem breitbasigen Aneurysma sprechen, was hinsichtlich der Fragestellung dieser Arbeit ein wesentlicher Punkt ist. Aus Tabelle Nr. 7 ist ersichtlich, dass alle von uns induzierten Aneurysmen als breitbasig bezeichnet werden konnten.

Versuchstier	Basisbreite [mm]	Maximale Breite [mm]	Höhe [mm]	Mitte/Basis	Volumen [mm <sup>3</sup> ]	Geometrie
1	2,40	1,30	8,9	0,54	1342,00	Kegel
2	4,33	3,97	8,04	0,92	108,75	Zylinder
3	3,65	2,90	6,05	0,79	50,96	Zylinder
4	2,78	1,78	3,65	0,64	7,39	Kegel
5	2,04	1,39	2,47	0,68	2,69	Kegel
6	4,36	3,24	4,6	0,74	52,17	Zylinder
7	3,10	1,49	5,51	0,48	13,86	Kegel
8	4,57	3,70	10,17	0,81	136,57	Zylinder
9	3,51	4,04	9,21	1,15	103,08	Zylinder
10	3,45	3,72	8,1	1,08	81,76	Zylinder
11	6,82	4,19	8,31	0,61	197,79	Zylinder
Mittelwert					71,72	

Tabelle 7: Abmaße der Aneurysmen initial vor Stenting

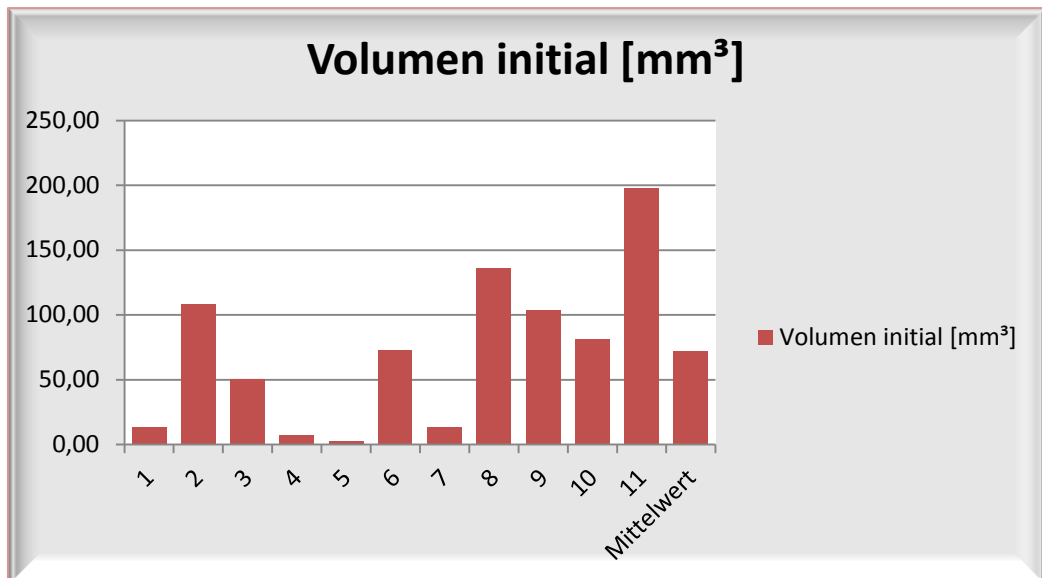


Abbildung 21: Initiale Größenverteilung der Aneurysmen

Obenstehende Abbildung 21 veranschaulicht die Volumina der Aneurysmen 4 Wochen nach Induktion, sowie deren Mittelwert. Die Standardabweichung beträgt 62,20mm.

### 6.1.2. Abmaße der Aneurysmen nach Stenting und im Verlauf

Die Aneurysma-Perfusion wurde direkt nachdem der Stent über dem Aneurysma-Hals abgesetzt war und nach einer Wartezeit von 20 Minuten mittels intra-arterieller Angiographie beurteilt, während die Kontrollen im weiteren Verlauf nach 2 und 4 Wochen mittels intra-venöser Angiographie durchgeführt wurden.

Im Folgenden wird das Ergebnis des Stentings und des erzielten Aneurysma-Verschlusses für jedes der 11 in die Wertung aufgenommenen Versuchstiere im Einzelnen aufgeführt.

#### Versuchstier 1

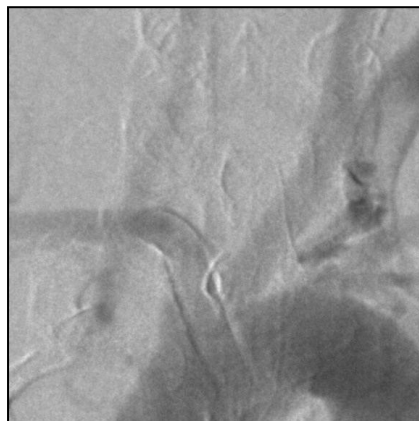
Die initialen Maße des Aneurysmas vor dem Stenting sind aus obiger Tabelle zu entnehmen. Die Abbildung Nr. 22 zeigt das Aneurysma vor dem Stenting. Die geometrische Form kann näherungsweise als kegelförmig bezeichnet werden und das so errechnete Volumen betrug 13,42 mm<sup>3</sup>.



*Abbildung 22: Intra-arterielle Angiographie präinterventionell*

Das Aneurysma wurde mit einem Stent von 20 mm Länge und 2,5 mm Durchmesser versorgt.

Postinterventionell konnte wegen technischen Schwierigkeiten keine repräsentative intraarterielle Digitale Subtraktions-Angiographie (DAS) durchgeführt werden. Die i.v.-Angiographie zeigt das Aneurysma 20 Minuten post interventionem nichtmehr nachweisbar.



*Abbildung 23: I.v.-Angiographie 20 Minuten postinterventionell*

In den folgenden Angiographie-Serien nach 2 und 4 Wochen war das Aneurysma nicht mehr nachweisbar. Auf Abbildung 24 ist die 4-Wochen-Kontrollangiographie zu sehen. Ein Artefakt lässt hier den Eindruck entstehen, dass das Aneurysma persistiert. Dies konnte durch eine Vielzahl an Projektionen ausgeschlossen werden.



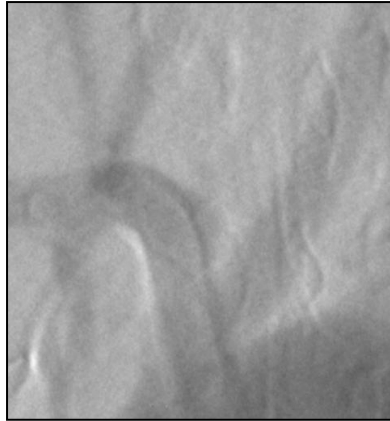


Abbildung 24: I.v.-Angiographie 4 Wochen postinterventionell

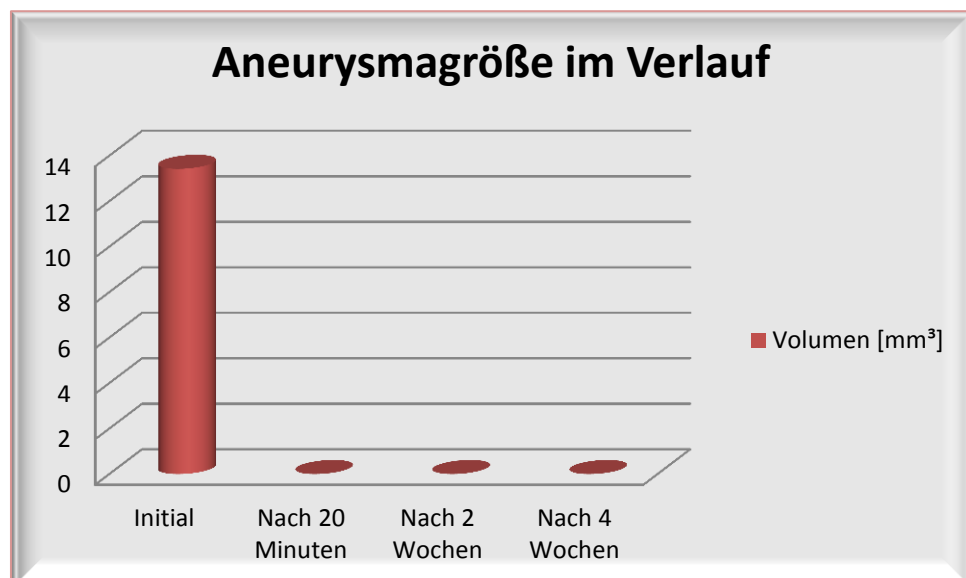
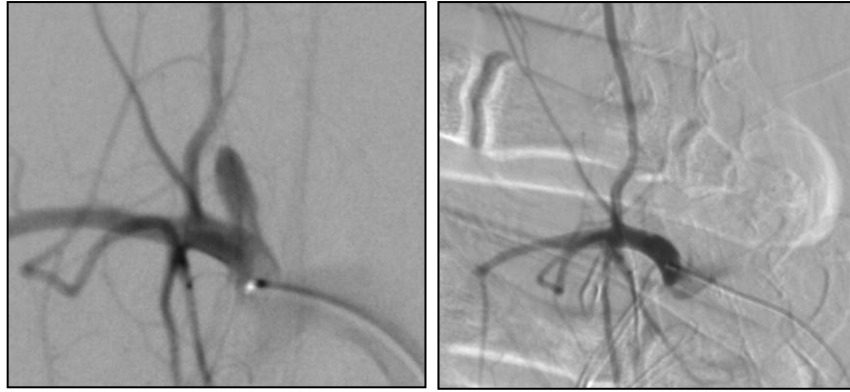


Abbildung 25: Größenverlauf des Aneurysmas nach Stenting: Versuchstier 1

### Versuchstier 2

Das Volumen des zylinderförmigen Aneurysmas betrug initial 108,75 mm<sup>3</sup>. Auch hier wurde ein 20mm langer Stent mit 2,5mm Durchmesser verwendet.

Das Aneurysma zeigte sich postinterventionell minderperfundiert. Die Messung ergab hier ein Volumen von nur mehr 37,92 mm<sup>3</sup>.



*Abbildung 26(links): Intra-arterielle Angiographie präinterventionell*

*Abbildung 27 (rechts): Intra-arterielle Angiographie postinterventionell*

Im weiteren Verlauf ergaben die Kontrollangiographien nach 2 und 4 Wochen eine deutliche Größenzunahme, wobei sich das Aneurysma deutlich minderperfundiert zeigt. Das Volumen berechnete sich nach 2 bzw. 4 Wochen auf 120,13 mm<sup>3</sup>.



*Abbildung 28 (links): I.v.-Angiographie 2 Wochen und*

*Abbildung 29 (rechts): 4 Wochen postinterventionell*

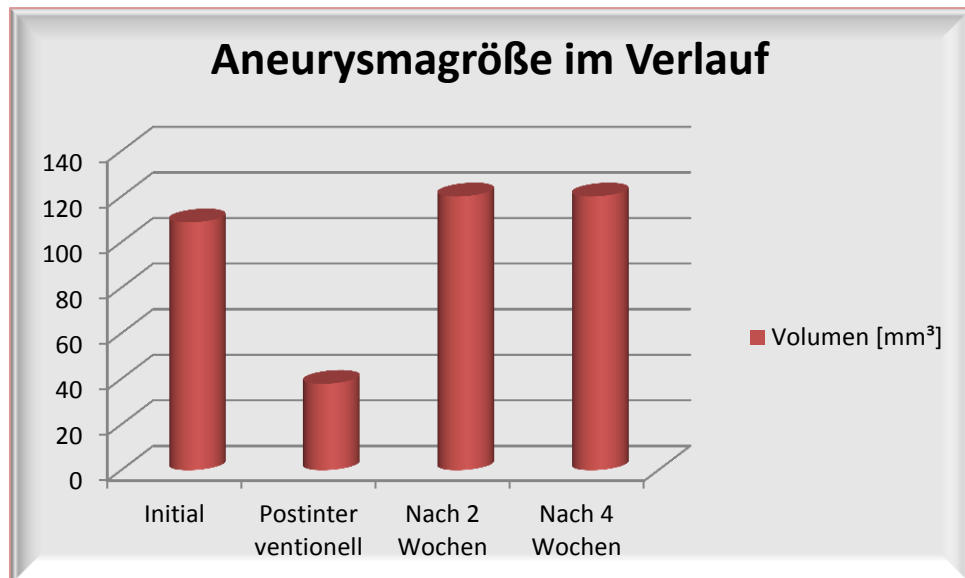


Abbildung 30: Größenverlauf des Aneurysmas nach Stenting: Versuchstier 2

### Versuchstier 3

Das Aneurysma-Volumen vor der Intervention errechnete sich nach der Formel für zylindrische geometrische Körper auf 50,96 mm<sup>3</sup>.

Es wurde ein Stent von 30mm Länge und 3,0mm im Durchmesser appliziert, wodurch das Volumen auf 7,49 mm<sup>3</sup> verkleinert werden konnte und sich das Aneurysma in der Angiographie als minderperfundiert darstellte. Die intra-arterielle Angiographie 20 Minuten postinterventionell zeigte das Aneurysma weiterhin minderperfundiert mit einem Volumen von 11,51 mm<sup>3</sup>.

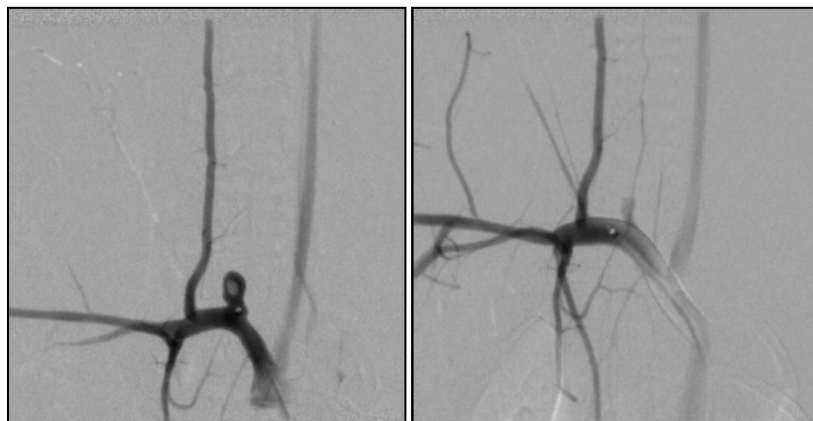


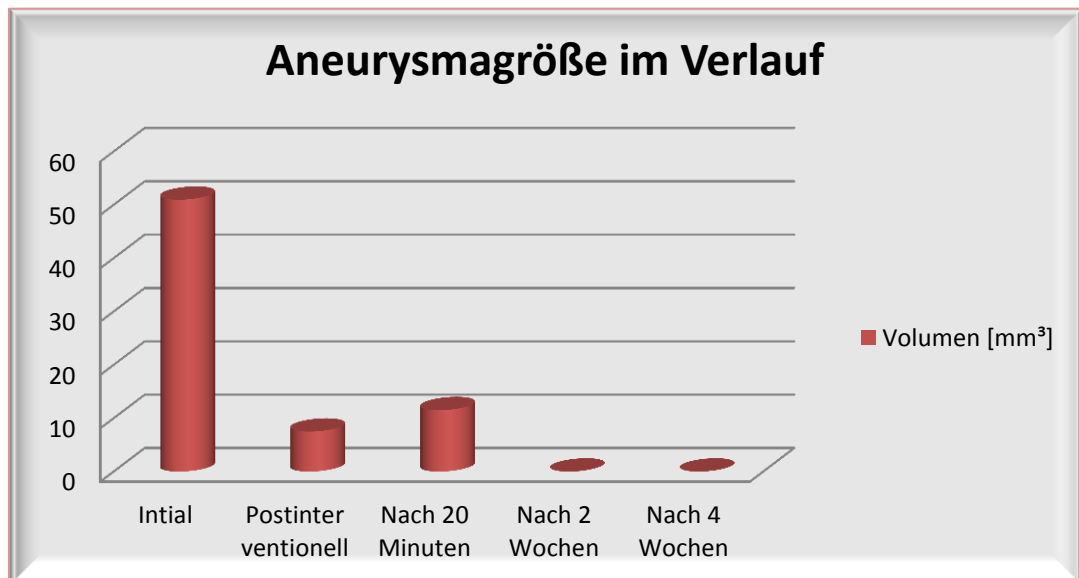
Abbildung 31 (links): Intra-arterielle Angiographie präinterventionell

Abbildung 32 (rechts): Intra-arterielle Angiographie postinterventionell

In den intravenösen Kontrollangiographien nach 2 und 4 Wochen konnte kein Aneurysma-Nachweis erfolgen.



*Abbildung 33 (links): I.v.-Angiographie 2 und  
Abbildung 34 (rechts): 4 Wochen postinterventionell*



*Abbildung 35: Größenverlauf des Aneurysmas nach Stenting: Versuchstier 3*

Versuchstier 4

Das Aneurysma stellte sich als breitbasig-kegelförmig dar, mit einem Volumen von 7,39 mm<sup>3</sup>.



*Abbildung 36: Präinterventionelle intra-arterielle Angiographie*

Der applizierte Stent nahm die Maße 20×2,5mm ein. Unten stehende Abbildung Nr. 38 zeigt das Aneurysma direkt postinterventionell deutlich minderperfundiert, bei gleichbleibendem Volumen. In der intra-arteriellen Kontroll-Angiographie 20 Minuten nach Stenting war nur noch ein Halsresiduum auszumachen, das Aneurysma aber nicht mehr darzustellen.



*Abbildung 37 (links): Intraarterielle DSA direkt und  
Abbildung 38 (rechts): 20 Minuten postinterventionell*

Angiographisch konnte der Verschluss des Aneurysmas auch in der Kontrolle 2 und 4 Wochen nach Stenting bestätigt werden.



Abbildung 39: I.v.-Angiographie 4 Wochen postinterventionell

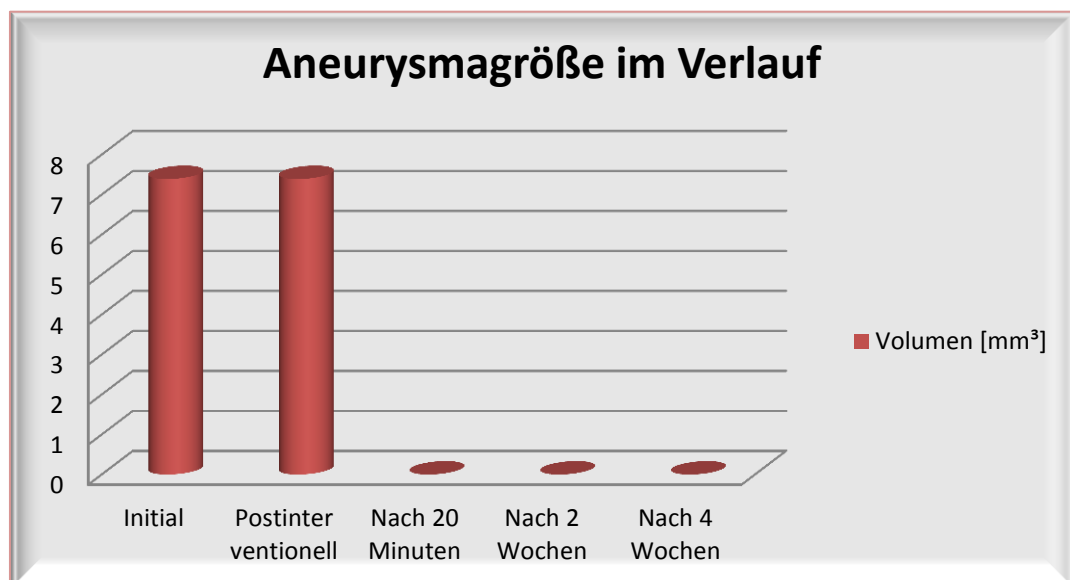
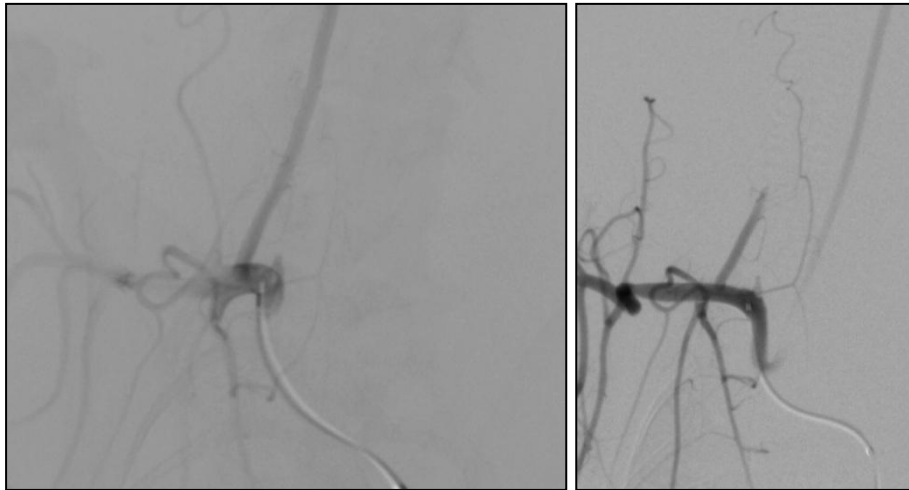


Abbildung 40: Größenverlauf des Aneurysmas nach Stenting: Versuchstier 4

### Versuchstier 5

Das initiale Volumen betrug  $2,69 \text{ mm}^3$ . Postinterventionell (Stent:  $20 \times 2,5$ ) war zunächst eine Größenzunahme auf ein Volumen von  $4,39 \text{ mm}^3$  bei Minderperfusion zu verzeichnen. Die angiographische Kontrolle 20 Minuten postinterventionell, sowie die nach 2 und 4 Wochen erfolgten intravenösen Angiographien konnten keinen Aneurysma-Nachweis mehr erzielen.



*Abbildung 41 (links): Intra-arterielle Angiographie präinterventionell*

*Abbildung 42 (rechts): Intra-arterielle Angiographie direkt postinterventionell*



*Abbildung 43: Intra-arterielle Angiographie 20 Minuten postinterventionell*

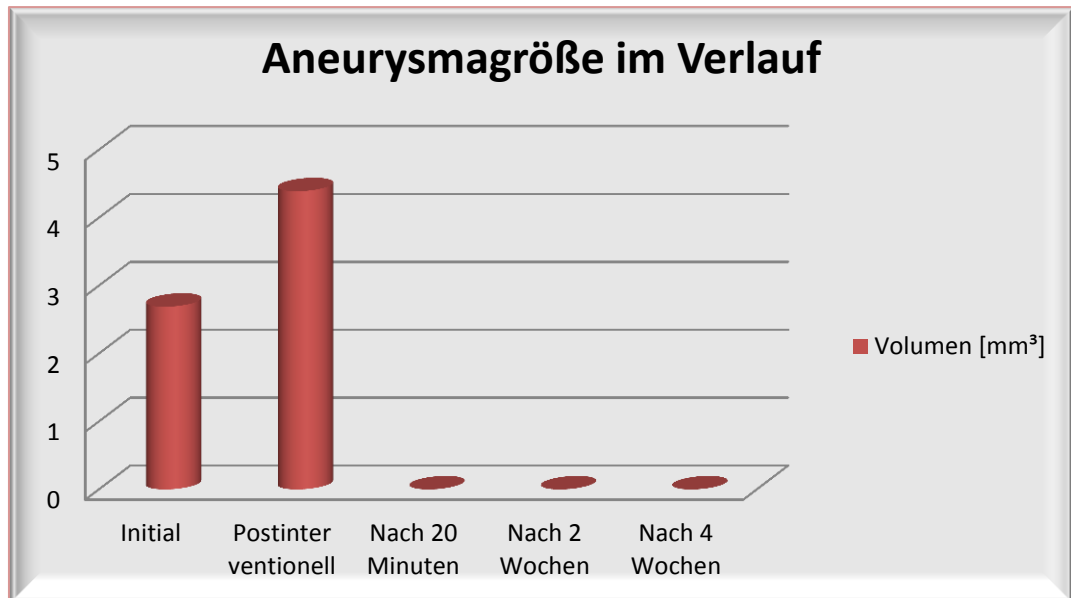


Abbildung 44: Größenverlauf des Aneurysmas nach Stenting: Versuchstier 5

#### Versuchstier 6

Bei Tier Nr. 6 bildete sich ein großes zylinderförmiges Aneurysma mit einem Volumen von 72,85 mm<sup>3</sup> aus, das von uns mit einem 20mm langen Stent mit dem Durchmesser von 2,5mm versorgt wurde. Direkt postinterventionell konnten wir angiographisch ein Aneurysma-Volumen von 62,01 mm<sup>3</sup> errechnen. 20 Minuten nach Stent-Applikation zeigte sich das Aneurysma mit einem Volumen von 33,33 mm<sup>3</sup> nochmals verkleinert.

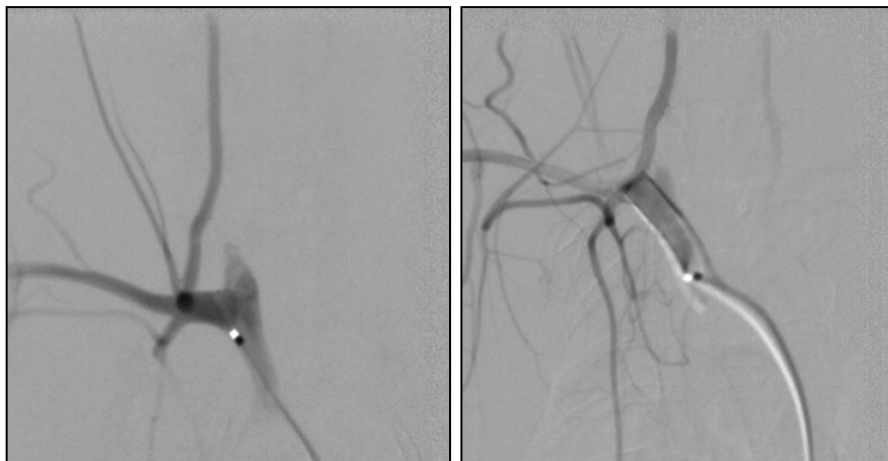


Abbildung 45 (links): Intra-arterielle Angiographie präinterventionell

Abbildung 46 (rechts): Intra-arterielle Angiographie postinterventionell

Die intravenösen Angiographien nach 2 und 4 Wochen erlaubten keinen Aneurysma-Nachweis mehr.





Abbildung 47: I.v.-Angiographie 4 Wochen postinterventionell

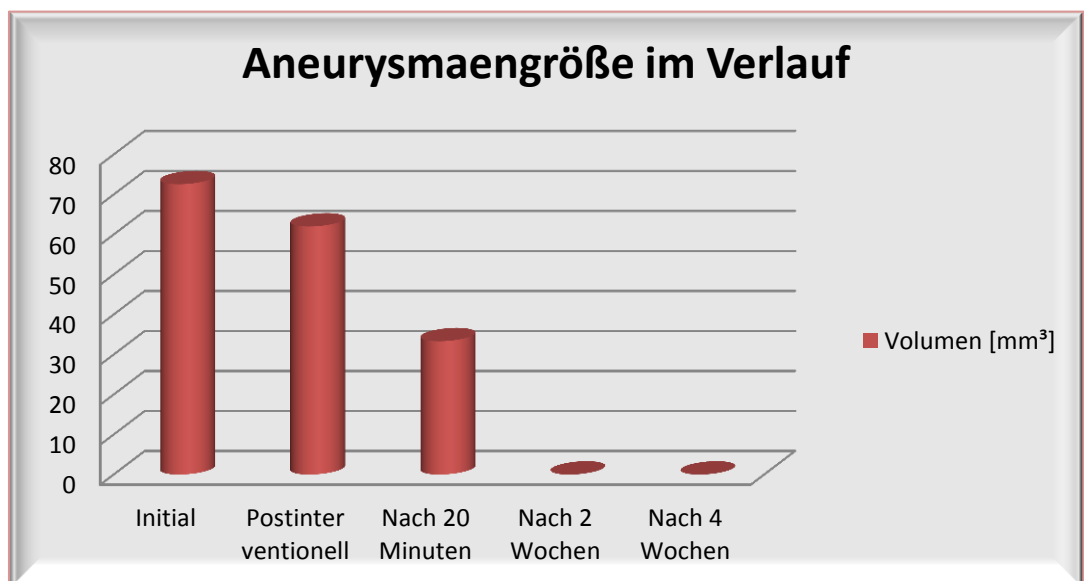


Abbildung 48: Größenverlauf des Aneurysmas nach Stenting: Versuchstier 6

Versuchstier 7

Diesem Tier mit einem kegelförmigen Aneurysma des Volumens  $13,86 \text{ mm}^3$  wurde wiederum ein 20 mm langer Stent, auch mit einem Durchmesser von 2,5 mm appliziert.



*Abbildung 49: Intra-arterielle Angiographie präinterventionell*

Das Volumen schrumpfte direkt postinterventionell auf  $3,55 \text{ mm}^3$ , und zeigte sich 20 Minuten später erneut leicht vergrößert. Das Volumen betrug dann  $5,81 \text{ mm}^3$ .



*Abbildung 50 (links): Intraarterielle Angiographie direkt und*

*Abbildung 51 (rechts): 20 Minuten postinterventionell*

Die im Weiteren folgenden intravenösen Angiographien zeigten keine Aneurysma-Perfusion.



Abbildung 52: I.v.-Angiographie 4 Wochen postinterventionell

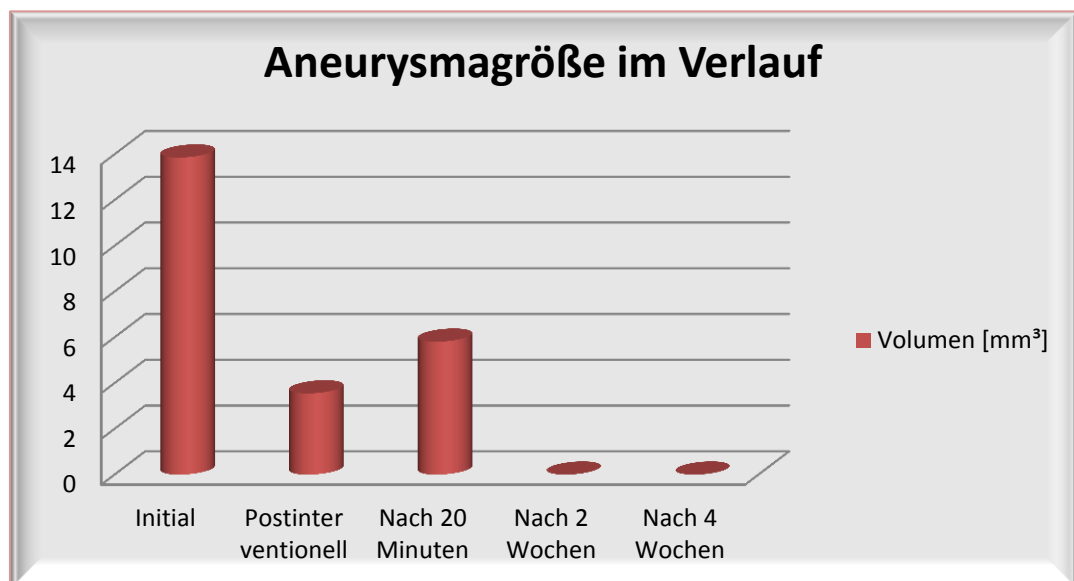
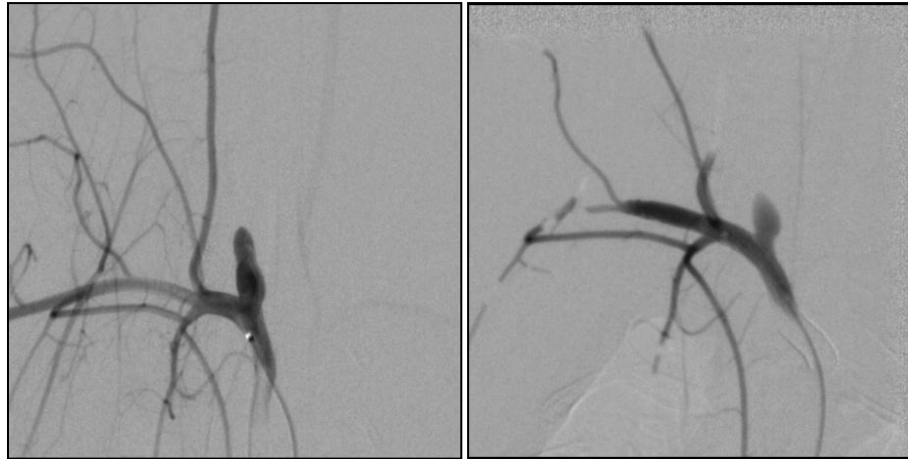


Abbildung 53: Größenverlauf des Aneurysmas nach Stenting: Versuchstier 7

Versuchstier 8

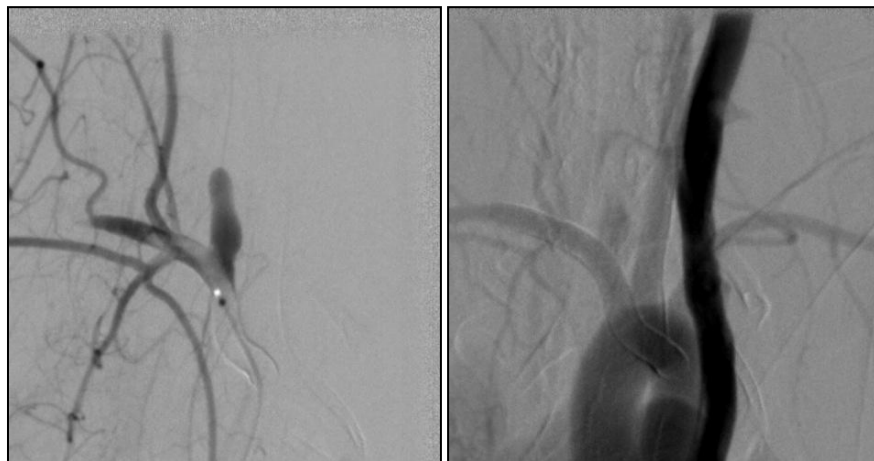
Das Aneurysma stellte sich uns als groß und zylinderförmig mit einem initialen Volumen von  $136,57 \text{ mm}^3$  dar. Ein  $20 \times 2,5 \text{ mm}$  messender Stent wurde appliziert, wodurch zunächst das Volumen auf  $52,24 \text{ mm}^3$  reduziert werden konnte.



*Abbildung 54 (links): Intra-arterielle Angiographie präinterventionell*

*Abbildung 55 (rechts): Intra-arterielle Angiographie postinterventionell*

Die 20 Minuten postinterventionell durchgeführte Angiographie jedoch eine deutliche Größenzunahme bei einem Volumen von nun  $161,23 \text{ mm}^3$ . Dieses Volumen blieb in allen weiteren Kontrollen konstant.



*Abbildung 56 (links): Intra-arterielle Angiographie 20 Minuten postinterventionell*

*Abbildung 57 (rechts): i.v.-Angiographie 4 Wochen postinterventionell*

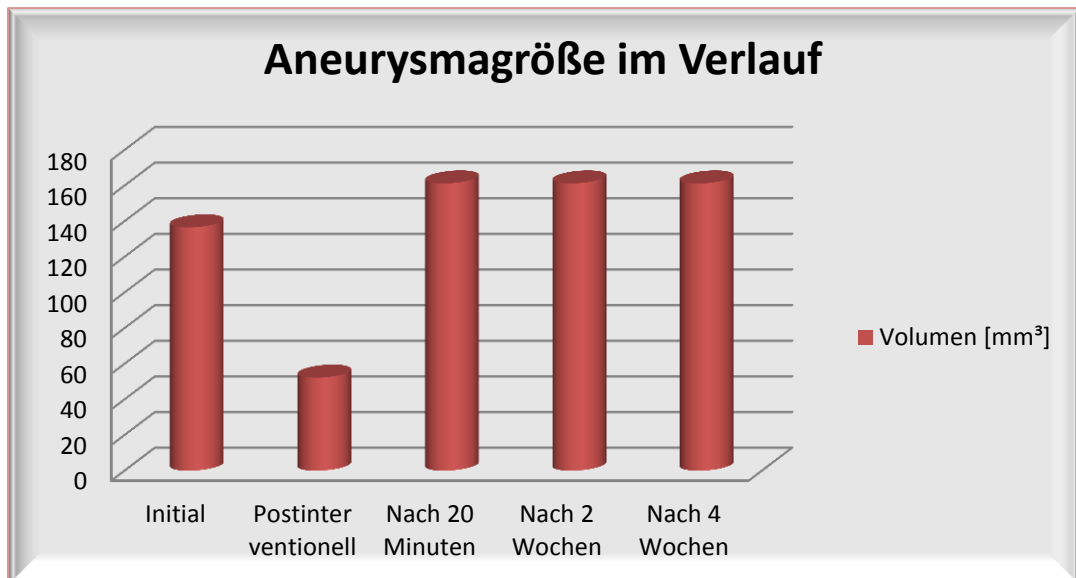


Abbildung 58: Größenverlauf des Aneurysmas nach Stenting: Versuchstier 8

#### Versuchstier 9

Das initiale Volumen dieses annähernd zylinderförmigen Aneurysmas lag bei 103,08 mm<sup>3</sup> und wurde mit einem 10 mm langen Stent von 2,5 mm Durchmesser versorgt.



Abbildung 59: Intraarterielle Angiographie präinterventionell

Sowohl direkt postinterventionell, als auch nach 20 Minuten zeigte sich das Aneurysma minderperfundiert und mit Volumina von zunächst 84,91 mm<sup>3</sup>, und dann 40,33 mm<sup>3</sup> verkleinert.



*Abbildung 60 (links): Intra-arterielle Angiographie direkt und  
Abbildung 61 (rechts): 20 Minuten postinterventionell*

Bei den intravenösen Kontrollangiographie war das Volumen weiter rückläufig. In der Abschluss-Kontrolle nach 4 Wochen ein Volumen von  $6,88 \text{ mm}^3$  errechnet.



*Abbildung 62: I.v.-Angiographie 4 Wochen postinterventionell*

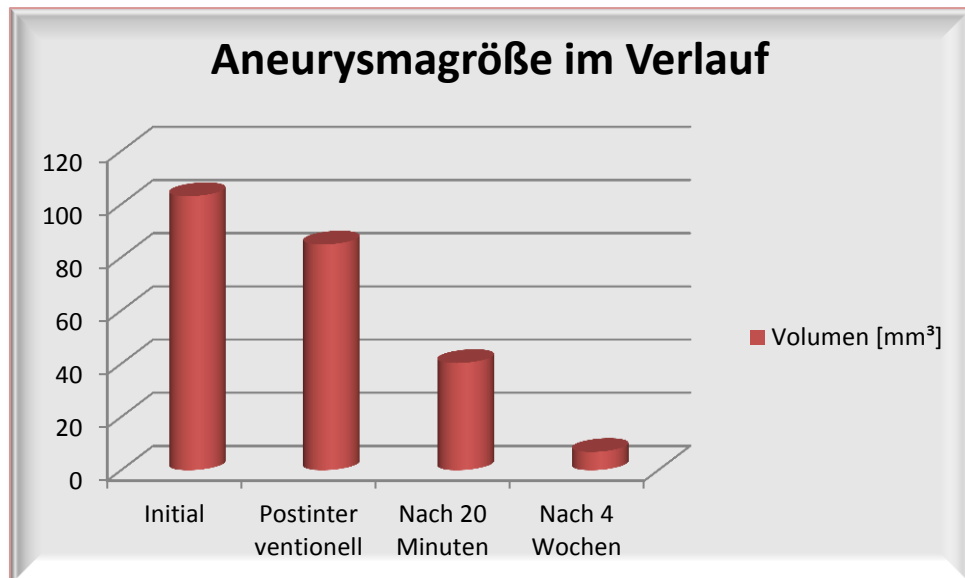


Abbildung 63: *Größenverlauf des Aneurysmas nach Stenting: Versuchstier 9*

#### Versuchstier 10

Das Volumen dieses Aneurysmas betrug initial 81,75mm<sup>3</sup>. Bei einem Durchmesser des Aneurysma-Trägergefäßes von im Mittel 2,97mm wurde ein Stent von 10mm Länge und 3,0mm Durchmesser appliziert.

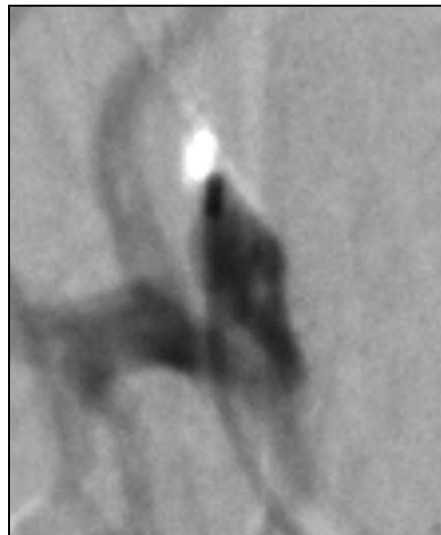
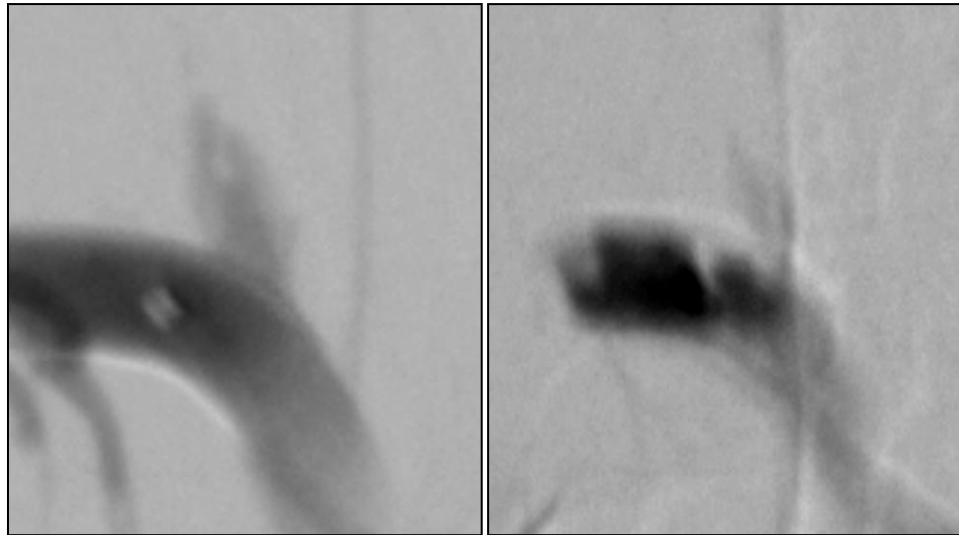


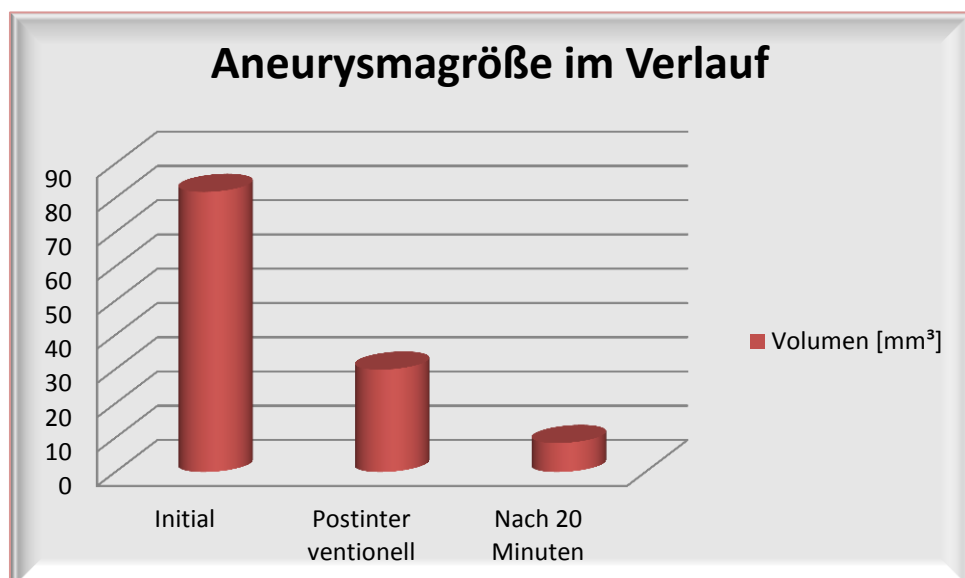
Abbildung 64: *Intra-arterielle Angiographie präinterventionell*



*Abbildung 65 (links): Intra-arterielle Angiographie direkt und  
Abbildung 66 (rechts): 20 Minuten postinterventionell*

Das Aneurysma zeigte sich nach dem Stenting deutlich minderperfundierte, mit einem Volumen von  $29,90\text{mm}^3$ . Nach 20-minütiger Wartezeit war das Volumen auf nur mehr  $8,46\text{mm}^3$  verringert.

Leider entwickelte das Tier am ersten postinterventionellen Tag eine Hemiplegie rechts und verstarb, sodass hier keiner weiteren Kontrollangiographien vorhanden sind.



*Abbildung 67: Größenverlauf des Aneurysmas nach Stenting: Versuchstier 10*



Versuchstier 11

Zunächst wurde versucht das initial  $197,79 \text{ mm}^3$  füllende Aneurysma mit zunächst mit einem Stent von 10 mm Länge (Durchmesser 2,5 mm) zu versorgen. Da der Stent zu weit proximal zu liegen kam wurde distal des ersten ein zweiter Stent gleicher Größe überlappend eingesetzt.



*Abbildung 68: Intra-arterielle Angiographie präinterventionell*



*Abbildung 69 (links): Intra-arterielle Angiographie nach Applikation des ersten und*

*Abbildung 70 (rechts): nach Applikation des zweiten Stents*

Das Volumen hatte sich direkt postinterventionell auf  $124,78 \text{ mm}^3$  und nach einer Wartezeit von 20 Minuten auf  $38,53 \text{ mm}^3$  verringert. Die intravenösen Kontrollangiographien nach 2 und 4 Wochen erlaubten keinen Aneurysma-Nachweis mehr.



Abbildung 71: I.v.-Angiographie 4 Wochen postinterventionell

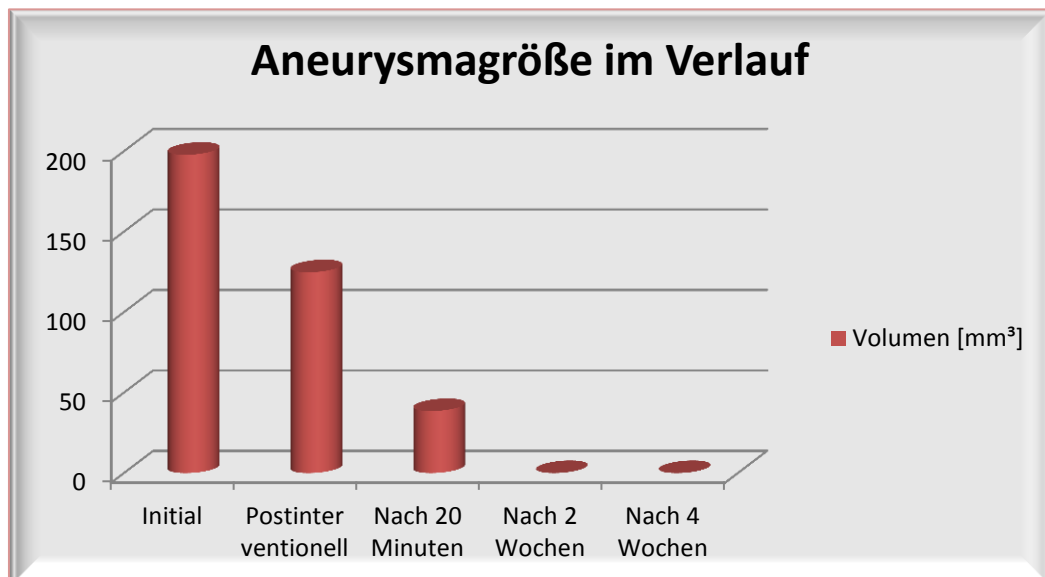


Abbildung 72: Größenverlauf des Aneurysmas nach Stenting: Versuchstier 11

### Zusammenfassung der angiographischen Ergebnisse

Im Folgenden sollen die obig für jedes Versuchstier einzeln aufgeführten Angiographie-Ergebnisse zusammenfassend und anschaulich in Tabellen- und Diagrammform dargestellt und einander gegenübergestellt werden. In den nachstehenden Abbildungen soll auf die Werte der 2-Wochen-Kontrolle verzichtet werden. Der Grund dafür ist, dass sich im Vergleich zu den 4-Wochen-Kontrollen kein nennenswerter Unterschied ergibt (vor allem wenn das Aneurysma weiterhin bestand, war von einer Größenkonstanz auszugehen) oder die Aneurysmen (im Falle des Aneurysma-Verschlusses in der 4-Wochen-Kontrolle) stark minderperfundiert und somit nicht

auszumessen waren.

Von den 11 Aneurysmen, die im Rahmen dieser Arbeit behandelt wurden zeigten 9 direkt nach Stent-Applikation ein verringertes Aneurysma-Volumen, 1 Aneurysma blieb größenkonstant. Im Mittel war zu diesem Zeitpunkt eine Volumenreduktion von  $33,45\text{mm}^3$  zu verzeichnen.

Drei von 11 Aneurysmen konnten bereits in der intra-arteriellen Kontrollangiographie nach 20 Minuten nicht mehr nachgewiesen werden. 4 Aneurysmen waren im Vergleich zum Zustand direkt nach Stenting nochmals verkleinert; 1 Aneurysma blieb nach initialer Volumenreduktion postinterventionell nach 20-minütiger Wartezeit größenkonstant.

2 Aneurysmen nahmen verglichen mit der direkt postinterventionellen Angiographie nach 20 Minuten nochmals an Volumen zu, blieben jedoch immer noch deutlich unter den initialen Volumina vor dem Stenting.

Bei einem Versuchstier kam es nach 20 Minuten, bei initialer Volumenreduktion, zu einer Größenzunahme im Vergleich zum Zustand vor Intervention.

Im Mittel war in der Kontrolle 20 Minuten postinterventionell eine Volumenreduktion von  $41,15\text{mm}^3$  verglichen mit den Volumina vor Stent-Implantation zu verzeichnen; verglichen mit den Volumina direkt nach Stenting betrug die Volumenreduktion  $7,71\text{mm}^3$ .

In der intravenösen Kontrollangiographie nach 4 Wochen waren von nunmehr 10 Aneurysmen 7 verschlossen. Bei einem Aneurysma konnte eine weitere deutliche Verkleinerung verzeichnet werden. Das Volumen zweier Aneurysmen hatte im Vergleich zum Zustand vor Intervention zugenommen.

Im Mittel konnte vier Wochen nach Stent-Applikation im Vergleich zum Zeitpunkt vor Stenting eine Volumenreduktion von  $43,27\text{mm}^3$  festgestellt werden. Verglichen mit den Volumina 20 Minuten nach Stenting betrug die Volumenreduktion  $2,12\text{mm}^3$ .

Versuchstier	Initial [mm <sup>3</sup> ]	Direkt post-interventionell [mm <sup>3</sup> ]	20 Min. post-interventionell [mm <sup>3</sup> ]	4 Wochen post-interventionell [mm <sup>3</sup> ]
1	13,42	7,31	0,00	0,00
2	108,75	37,92	37,92	120,13
3	50,96	7,49	11,51	0,00
4	7,39	7,39	0,00	0,00
5	2,69	4,39	0,00	0,00
6	72,58	62,01	33,33	0,00
7	13,86	3,55	5,81	0,00
8	136,57	52,24	161,23	161,23
9	103,98	84,91	40,33	3,88
10	81,76	29,90	8,46	Verstorben
11	197,79	124,78	38,53	0,00
Mittelwert	71,80	38,35	30,65	28,52
Standardabweichung	62,20	39,62	46,43	57,48

Tabelle 8: Vergleich der Aneurysma-Volumina vor und nach Stenting im Verlauf

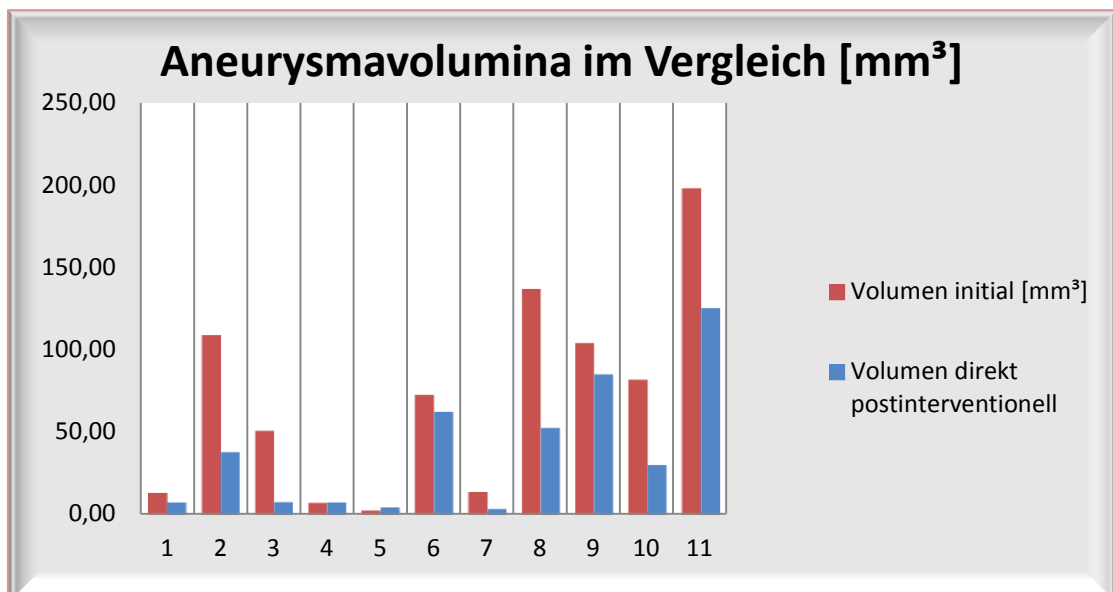


Abbildung 73: Gegenüberstellung der Aneurysma-Volumina vor und direkt nach Stenting

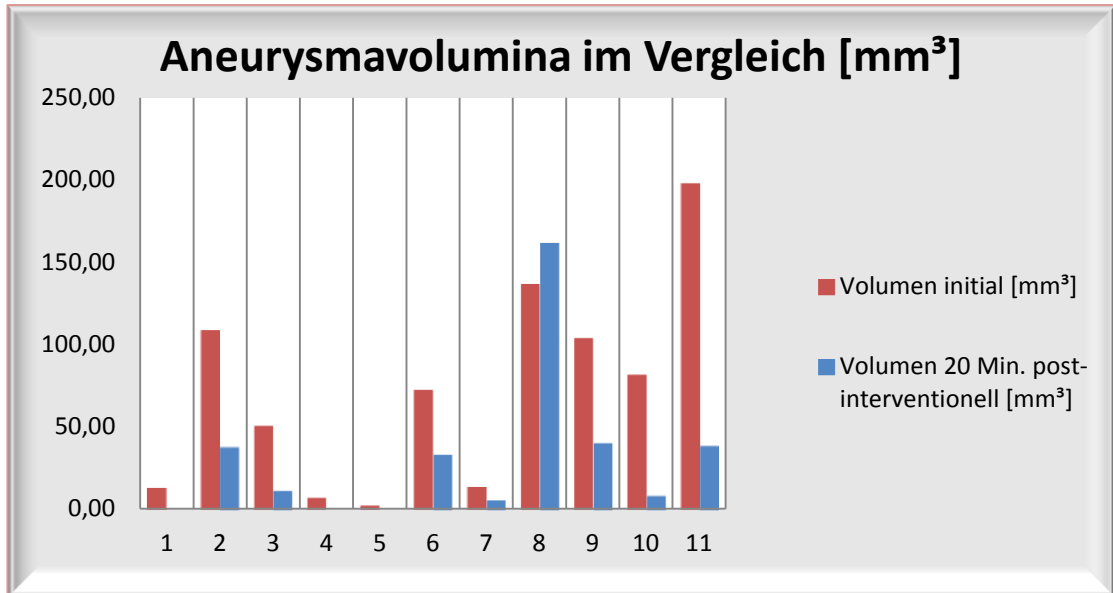


Abbildung 74: Gegenüberstellung der Aneurysma-Volumina vor und 20 Minuten nach Stenting

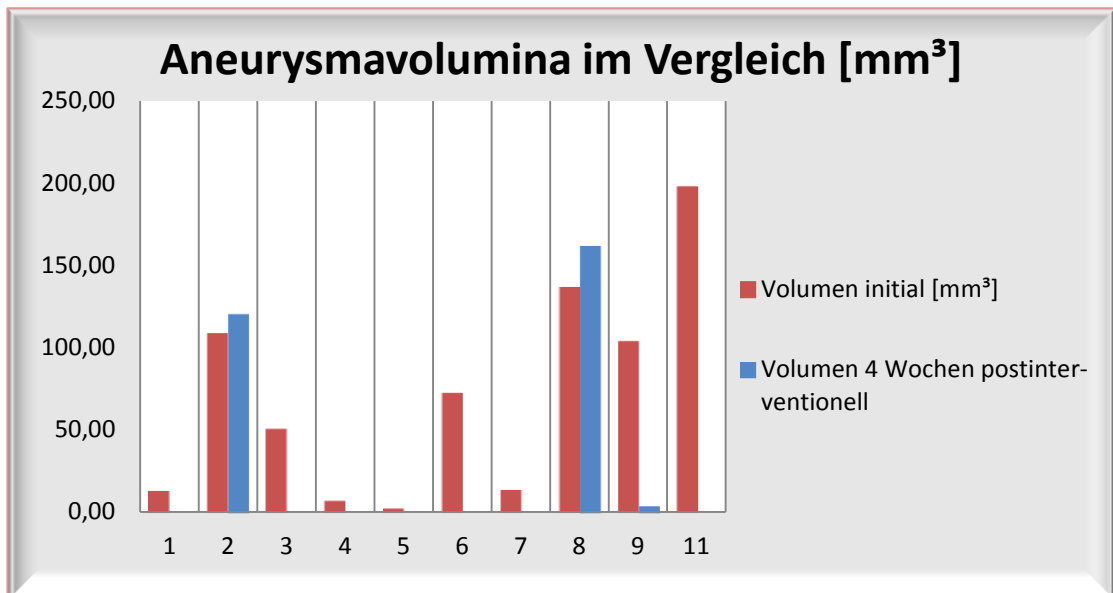


Abbildung 75: Gegenüberstellung der Aneurysma-Volumina vor und 4 Wochen nach Stenting

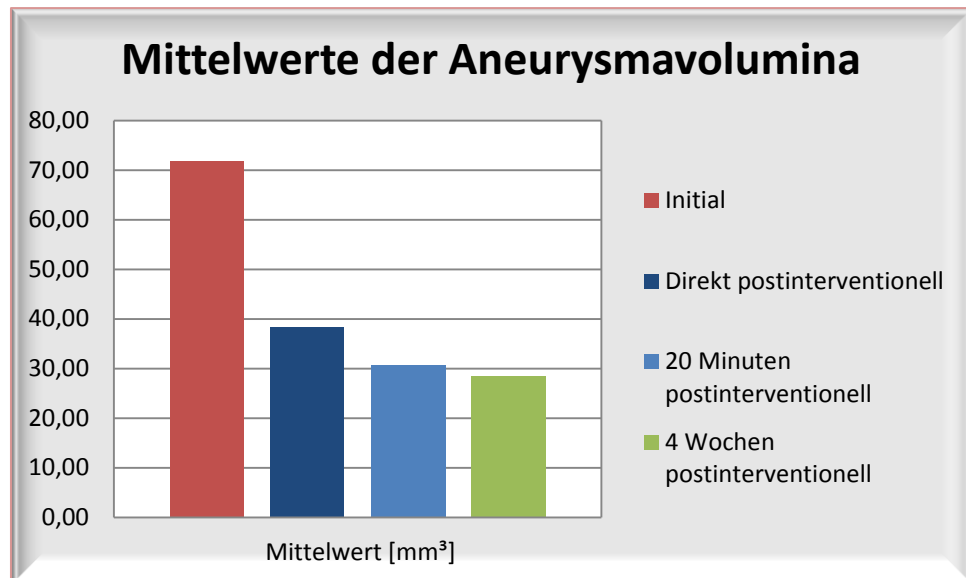


Abbildung 76: Mittelwerte der Volumina initial vor, und im Verlauf nach Stenting

### 6.1.3. Verschluss-Qualität der Aneurysmen

In folgende Beobachtung fließen insgesamt 11 Versuchstiere mit ein. Von diesen allerdings verstarb ein Tier (Nr. 10) am ersten postoperativen Tag, weshalb die Verschlussqualität hier nur zu zwei statt vier Zeitpunkten, nämlich postinterventionell und nach 20 Minuten beurteilt werden kann.

7 von 10 Aneurysmen, die durch die Abschluss-Kontrollangiographie 4 Wochen nach der Intervention dargestellt wurden, waren zu diesem Zeitpunkt angiographisch als vollständig verschlossen anzusehen, also mit einer Verschlussqualität von 100% zu bewerten. 6 Tiere von diesen hatten bereits in der 2-Wochen-Kontrolle einen Aneurysma-Verschluss von 100%, zwei Tiere bereits in der Kontrollangiographie 20 Minuten postinterventionell.

Alle 10 Versuchstiere hatten in der direkt postinterventionellen Digitale Subtraktions-Angiographie einen inkompletten Verschluss von unter 95% zu verweisen. 20 Minuten postinterventionell waren 7 Aneurysmen unzureichend verschlossen, zwei Aneurysmen zu 100%. Ein weiteres wies ein minimales Halsresiduum auf, und wurde mit einer Verschlussqualität von 95-99% bewertet.

Bei 3 von 10 Aneurysmen, die anfangs bei einem Wert von unter 95% lagen, blieb die Perfusion auch im Verlauf konstant und verringerte sich nicht.

Bei allen übrigen verbesserte sich die Verschlussqualität über den Beobachtungszeitraum von 4 Wochen.

Die einzelnen Daten sind Tabellen 9 zu entnehmen. Die Besserung der Verschlussqualität ist hierin mit „+1“ gekennzeichnet.

Versuchstier	Post-interventionell	Nach 20 Minuten	Nach 2 Wochen	Nach 4 Wochen	Verbesserung/Ver-schlechterung im Verlauf
1	<95%	100%	100%	100%	+1
2	<95%	<95%	<95%	<95%	0
3	<95%	<95%	100%	100%	+1
4	<95%	95-99%	100%	100%	+1
5	<95%	100%	100%	100%	+1
6	<95%	<95%	100%	100%	+1
7	<95%	<95%	100%	100%	+1
8	<95%	<95%	<95%	<95%	0
9	<95%	<95%	<95%	<95%	0
10	<95%	<95%	---	---	---
11	<95%	<95%	<95%	100%	+1

Tabelle 9: Entwicklung der Verschluss-Qualität im zeitlichen Verlauf nach Stenting

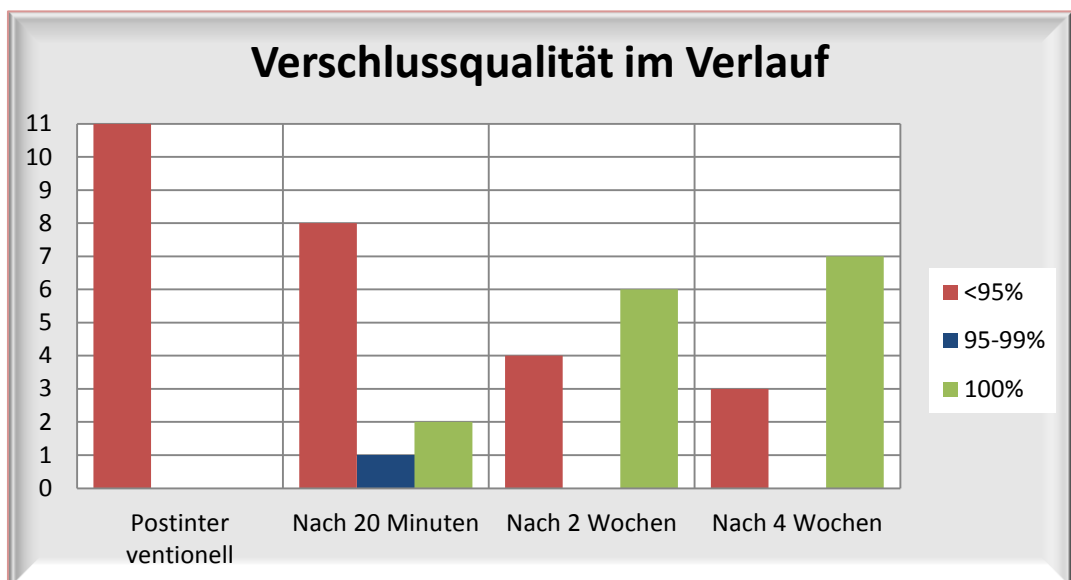


Abbildung 77: Entwicklung der Verschlussqualität nach Stenting

#### 6.1.4. Stent-Position und Auswirkungen auf das Trägergefäß

Nachstehende Tabelle gibt initialen Durchmesser des Aneurysma-Trägergefäßes (ATG), die Größe des applizierten Stents (Länge × Durchmesser in mm), sowie die entsprechenden Durchmesser nach Stent-Applikation wieder.

Versuchstier	Gefäßdurchmesser vor Stent-Applikation [mm]		Stent-Größe [mm]	Gefäßdurchmesser nach Stent-Applikation [mm]			
	Proximal des Aneurysmas	Distal des Aneurysmas		Proximal des Aneurysmas	Distal des Aneurysmas	A. subclavia	A. subclavia im Verlauf
1	3,35	3,19	20×2,5	3,96	4,01	1,19	1,43
2	3	3,20	20×2,5	3,51	3,18	1,07	2,12
3	2,84	2,98	20×3,0	3,75	3,87	1,35	1,49
4	3,86	3,65	20×2,5	3,96	3,22	1,52	1,92
5	3,21	3,62	20×2,5	3,14	3,24	3,21	2,3
6	3,89	4,11	20×2,5	4,06	4,51	1,86	2,97
7	3,29	3,38	20×2,5	4,03	3,55	0,9	1,5
8	3,04	3,31	20×2,5	3,05	3,17	0,88	1,4
9	3,66	3,43	10×2,5	3,34	3,96	2,37	2,4
10	3,03	2,91	10×3,0	3,83	3,87	1,57	bricht ab
11	3,13	3,99	2 Stents je 10×2,5	4,03	3,59	2,31	2,48
Mittelwert	3,30	3,43		3,66	3,65	1,50	2

Tabelle 10: Durchmesser des Aneurysma-Trägergefäßes vor und nach Stenting

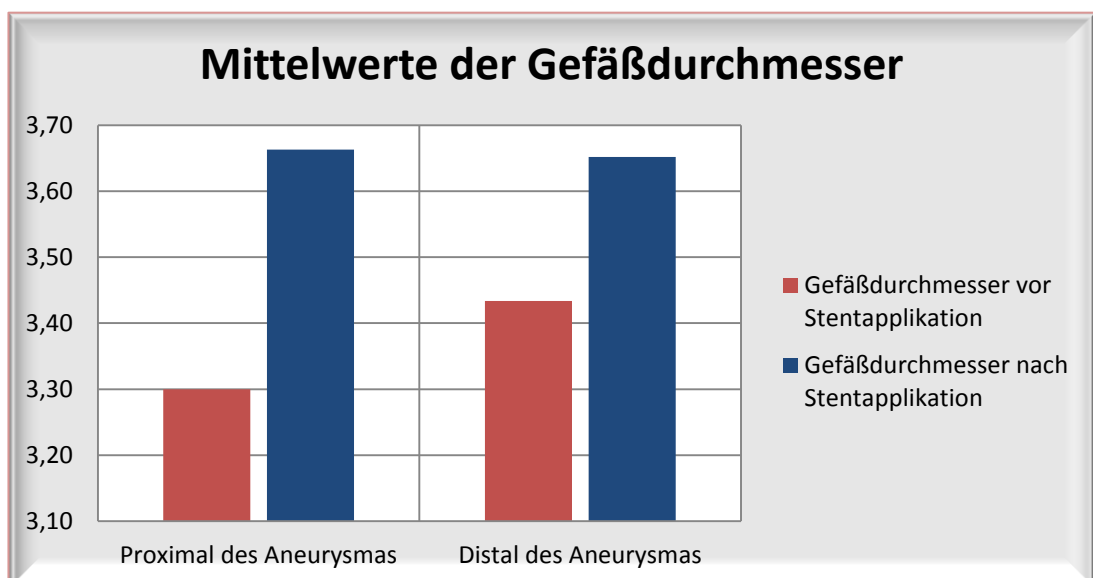
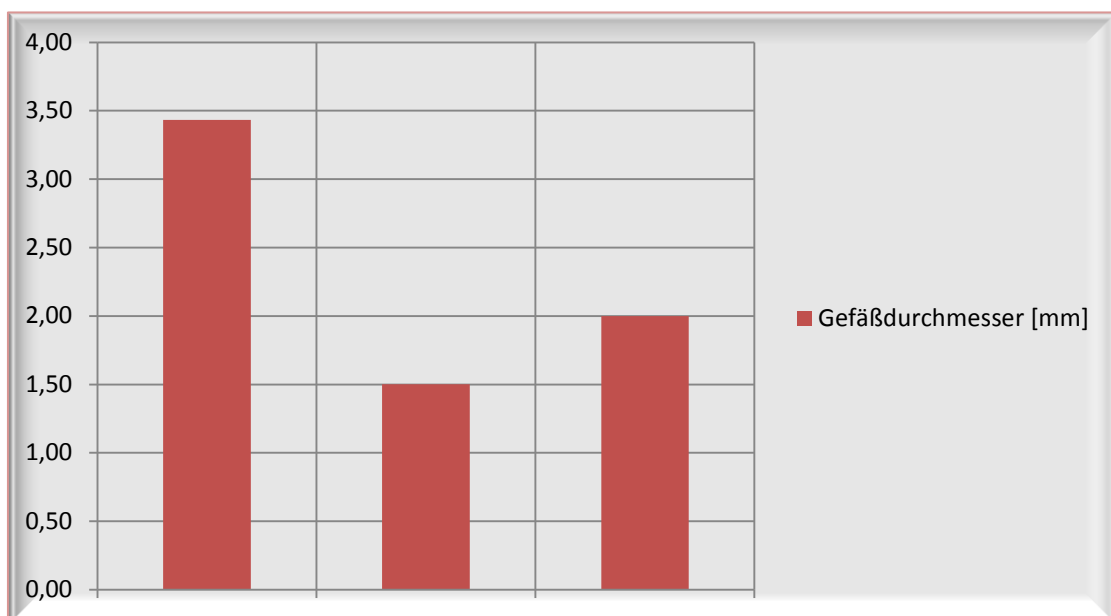


Abbildung 78: Gegenüberstellung der Gefäßdurchmesser vor und nach Stenting



Abbildung Nr. 78 zeigt, dass die Gefäße jedes Versuchstieres durch den Stent aufgeweitet wurden, durchschnittlich um 0,14mm. Auch Stents die kleiner gewählt wurden als das ATG initial maß legten sich mit Spannung an die Gefäßwand an; auch hier kam es zu Gefäßaufweitungen.

Weiterhin aus der Tabelle zu entnehmen ist, in wie weit die A. subclavia als Fortsetzung des Aneurysma-Trägergefäßes nach Stent-Applikation vasospastischen Veränderungen unterworfen war, und ob sich diese Vasospasmen nach 20-minütiger Wartezeit auflösten. Der Durchmesser wurde der A. subclavia wurde distal des Stents vermessen.



*Abbildung 79: Auswirkung des Stents auf den Gefäßdurchmesser der A. subclavia (Mittelwerte; von links nach rechts: vor Stenting, 20 Minuten nach Stenting, 4 Wochen nach Stenting)*

Obiges Diagramm verdeutlicht, dass die Arterien auf die Stent-Applikation deutlich spastisch reagierten, im zeitlichen Verlauf jedoch die Tendenz zeigten sich zu erholen.

Nachstehend sind die Messergebnisse bezüglich der Stent-Position tabellarisch aufgeführt. Im Mittel beträgt der proximale Stent-Überstand 7,31mm im Vergleich zu einem distalen von 9,84mm. Die Standardabweichung beträgt 6,55mm bzw. 6,73mm. Bei 4 Tieren sind auffallend hohe Differenzen zwischen proximalem und distalem Stent-Überstand zu verzeichnen (Versuchstier Nr. 1; 2; 5; 6).

Versuchstier	Verwendeter Stent [mm]	Proximaler Gefäßüberstand [mm]	Distaler Gefäßüberstand [mm]
1	20×2,5	1,22	8,68
2	20×2,5	5,05	11,17
3	20×3,0	18,10	11,90
4	20×2,5	15,21	17,31
5	20×2,5	1,97	18,34
6	20×2,5	12,65	1,76
7	20×2,5	1,26	2,26
8	20×2,5	1,69	1,66
9	10×2,5	4,55	6,97
10	10×3,0	4,04	7,64
11	2 Stents je 10×2,5	15,35	20,57
Mittelwert		7,37	9,84
Standardabweichung		6,55	6,73

*Tabelle 11: Proximaler und distaler Stent-Überhang*

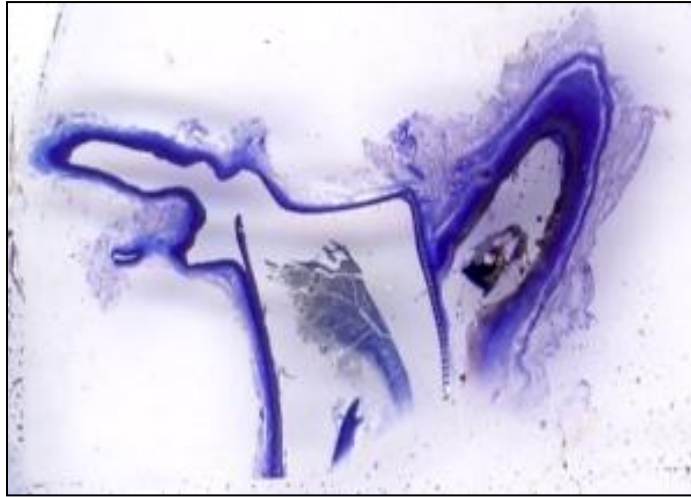
## 6.2. Histologische Beurteilung

In folgendem Abschnitt sollen beispielhaft die histologischen Befunde vierer Tiere besprochen werden.

Insgesamt konnten die gestenteten Aneurysmen von 8 Versuchstieren histologisch beurteilt werden. Bei den Aneurysmen dreier Hasen traten während des Schleifvorgangs technische Schwierigkeiten auf, sodass diese Präparate unbrauchbar waren. Die Histologien der 8 Aneurysmen stimmen weitgehend mit den angiographischen Ergebnissen überein. Bei allen Tieren zeigte der Stent die Tendenz einzuheilen.

Die Histologie des angiographisch verschlossenen Aneurysmas von Versuchstier Nr. 6 brachte nachstehendes Ergebnis:

Der Stent ist vollständig eingeeilt, der Aneurysma-Hals durch den narbenartig umwachsenen Stent verschlossen, und mit organisiertem thrombotischem Material gefüllt. Am proximalen Ende ragt der Stent frei in das Arterienlumen. Die Streben sind hier nicht umwachsen und von Blut umspült. Das Aneurysma-Trägergefäß ist durchgängig.



*Abbildung 80: Histologischer Schnitt: Versuchstier 6*

Versuchstier Nr. 8 soll an dieser Stelle als Beispiel für ein nicht verschlossenes Aneurysma aufgeführt werden:

Der Stent ist weitgehend eingewachsen. Das Aneurysma ist jedoch analog zum Aneurysma dissecans lateral des Stents vollständig perfundiert.



*Abbildung 81: Histologischer Schnitt: Versuchstier 8*

Im Falle von Versuchstier Nr. 9 zeigt die Angiographie keinen Aneurysma-Verschluss, jedoch über die Zeit von 4 Wochen deutlich eine stetige Volumenreduktion.

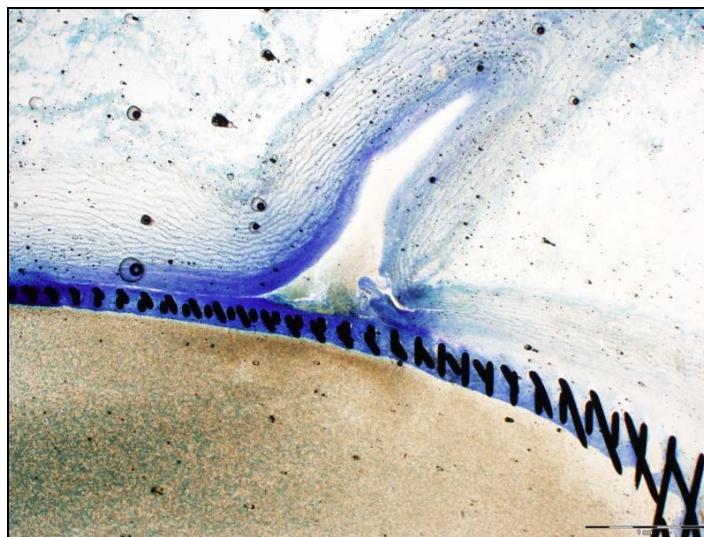
Der histologische Befund ergibt, dass das Aneurysma bei eingeweiltem Stent offensichtlich unvollständig thrombosiert ist. Anteile von organisiertem Thrombus lassen sich nachweisen. Es ist eine deutliche Lücke der Neointima-Schicht am Aneurysma-Hals nachzuweisen. 2 Stent-Streben ragen an einem Ende frei in ein

Gefäßlumen, hier kam es zu einer Fremdkörperreaktion. Das Gefäß wird durch den Stent erheblich penetriert und überdehnt, ist aber weiterhin durchgängig.



*Abbildung 82: Histologischer Schnitt: Versuchstier 9*

Auf nachstehenden Abbildungen sind weitere repräsentative histologische Schnitte für unterschiedlich eingeeilte Stents abgebildet.



*Abbildung 83 Histologischer Schnitt eines eingeeilten Stents mit Neointima-Bildung und verschlossenem Aneurysma-Hals (2x Vergrößerung)*

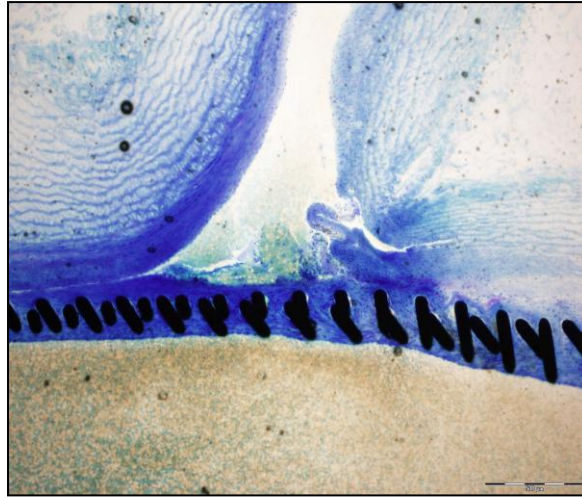


Abbildung 84 (unten): Histologischer Schnitt eines eingewachsenen Stents mit Neointima-Bildung und verschlossenem Aneurysma-Hals (oben 2×, unten 4× Vergrößerung)

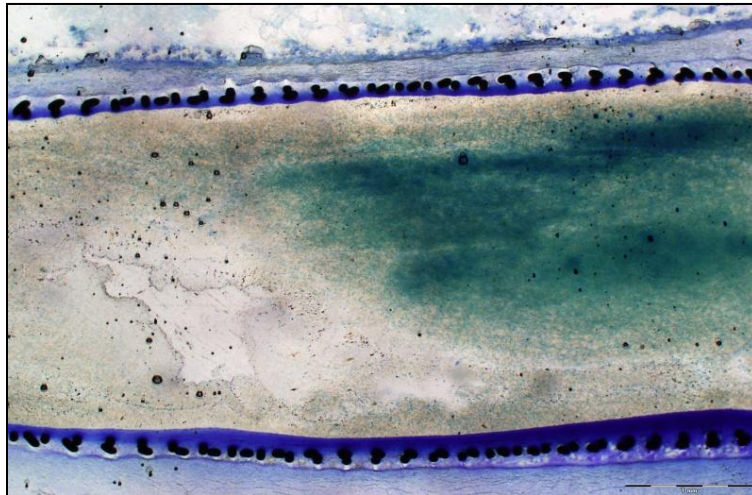


Abbildung 85: Histologischer Schnitt mit im ATG eingewachsenem Stent

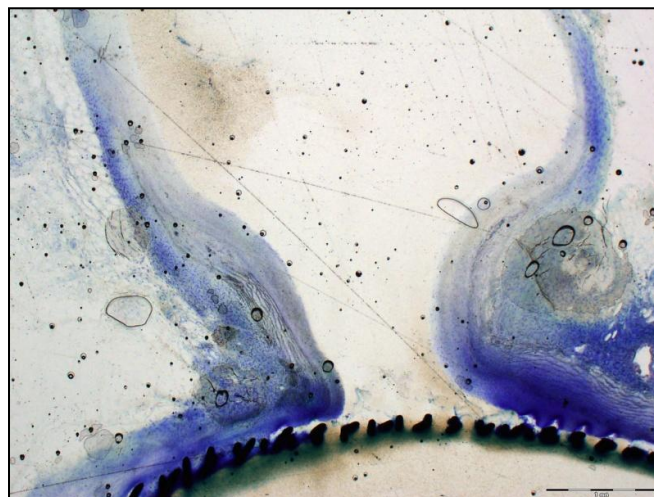


Abbildung 86: Histologischer Schnitt mit nur teilweise in die Arterienwand eingewachsenem Stent. Das Aneurysma ist nicht durch den Stent verschlossen



*Abbildung 87: Histologischer Schnitt mit nur teilweise in die Arterienwand eingeeiltem Stent. Das Aneurysma ist nicht durch den Stent verschlossen*

## 7. Diskussion

Die endovaskuläre Therapie intrakranieller Aneurysmen durch den Neuroradiologen wurde durch die Entwicklung der Guglielmi Detachable Coils revolutioniert. 1995 wurden diese Platinspiralen in den USA durch die „Food and Drug Administration“ (FDA) für die klinische Anwendung zugelassen. [97] Nach und nach wurde das chirurgische Clipping, das bis dahin als Goldstandard in der Aneurysma-Therapie galt, in den Hintergrund gedrängt. Die Materialien und Techniken der interventionellen Neuroradiologie waren in den letzten zwei Dekaden einer ständigen Weiterentwicklung unterworfen. Die Möglichkeiten der endovaskulären Behandlung intrakranieller Aneurysmen dehnten sich schnell aus, sodass diese Therapie nun eine anerkannte und effektive Option für die meisten Patienten sowohl mit nicht rupturierten als auch rupturierten intrakraniellen Aneurysmen darstellte. [9] [53]

Bis vor kurzem lag der Focus der endovaskulären Ausschaltung intrakranieller Aneurysmen auf dem Prinzip des endosacculären Packings, also dem Füllen des Aneurysma-Sacks mit thrombotischem Material (typischerweise mit Coils). Mit der Entwicklung verbesserter embolischer Materialien wie z.B. den 3D-Coils und Techniken wie der Balloon-Remodelling-Technik und dem „stent-assisted coiling“ konnte das Spektrum der endovaskulären Therapie weiter ausgebaut und das hierfür in Frage kommende Patientengut erweitert werden. [26] Hinsichtlich breitbasiger und komplexer Aneurysmen konnte das Risiko der Coil-Dislokation und -Protrusion mit der Folge thrombembolischer und ischämischer Komplikationen reduziert werden.

Trotz der weitgreifenden Fortschritte bleiben die Möglichkeiten der interventionellen Behandlung weiterhin begrenzt und die Rekanalisierungs-Raten durch Kompaktierung des Coil-Paketes vor allem im Hinblick auf komplexe intrakranielle Aneurysmen bleiben in vielen Fallstudien unbefriedigend hoch. [26] [40] [57] [67] Genannte Autoren berichten insgesamt von Rekanalisierungs-Raten um 30%, wobei die Raten bei großen Aneurysmen auf 50-60% ansteigen. Bisherige Erfahrungen zeigten, dass durch Coiling bestenfalls 30-40% des Aneurysma-Lumens gepackt werden können. Hinsichtlich großlumiger Aneurysmen spricht man von sogar noch niedrigeren Werten. [48] Geht man also davon aus, dass selbst nach adäquatem Coiling 70-80% des Aneurysma-Lumens frei von embolischem Material bleiben, wird die Genese der hohen Rekanalisierungs-Raten durch sekundäre Coil-Kompaktierung deutlich. Nach Lylyk

konnte bereits durch mehrere Studien eine indirekte Korrelation zwischen intrasacculärer Coil-Dichte und Aneurysma-Rekanalisation im zeitlichen Verlauf gezeigt werden.

Die Cerebral Aneurysm Rerupture After Treatment (CARAT) Studie zeigte, dass das Risiko einer Rezidiv-Blutung im Falle einer unvollständigen Aneurysma-Okklusion dramatisch erhöht ist. [34] Große und breitbasige Aneurysmen mit einem Quotienten aus maximaler Breite zu Halsbreite von  $< 2$ , sowie fusiforme Aneurysmen bleiben also eine Herausforderung für den Interventionisten. [48]

In den letzten Jahren konzentrierte sich die Forschung zunehmend darauf, Stents nicht nur als mechanisches Widerlager für Coils einzusetzen, sondern die biologisch aktivierenden und hämodynamischen Eigenschaften zu nutzen, um unter alleinigem Einsatz einen Aneurysma-Verschluss zu bewirken.

Als Flow Diverter sollen Stents bzw. Stent-ähnliche Gebilde endoluminal im Trägergefäß (im Gegensatz zur endosacculären Anwendung der Coils) auf Höhe des Aneurysma-Halses platziert werden und zu einer Flussunterbrechung, Stase und Thrombus-Bildung im Aneurysma-Sack führen. Sie wirken als Gefäßprothese, die die physiologischen anatomischen Gegebenheiten wiederherstellen und den Blutfluss vom Aneurysma entlang der anatomischen Flussrichtung ableiten sollen.

Die „covered stents“ erfuhren begrenzte klinische Anwendung. Der Nachteil besteht zum einen darin, dass sie immer noch sehr unflexibel und dadurch im intrakraniellen Gefäßsystem schwer zu handhaben sind. [24] Zum anderen besteht das Risiko iatrogen herbeigeführter ischämischer Ereignisse, weil auch die in der Umgebung des Aneurysmas liegende Abgänge vom Trägergefäß durch den Stent verschlossen werden und weil die Gefahr der In-Stent-Stenose auch bei intrakranieller Anwendung nicht auszuschließen ist. [40] Für den Aneurysma-Verschluss ohne zusätzliches Coiling haben die herkömmlichen, ursprünglich aus dem Gebiet der Koronarintervention stammenden Stents mit einer Metalloberflächendichte zwischen 6,5%-9,5% zu weite Maschen. [28] Nach einer vor kurzem veröffentlichten Studie von Wang et al. korreliert die Verschlussrate intrakranieller Aneurysmen durch Stent-Implantation mit der Dichte des Metallgerüsts auf Höhe des Aneurysma-Halses. [95]

Eine der neueren Entwicklungen auf dem Gebiet der endoluminalen Therapie intrakranieller Aneurysmen ist das sogenannte „Pipeline Embolization Device“ (PED).



Ein Stent-ähnliches Metallgeflecht soll den Blutfluss in das Aneurysma unterbrechen oder zumindest abschwächen und so letztendlich durch Stase des Blutes und Thrombosierung einen dauerhaften Verschluss generieren. Die Metallstreben des PED bedecken bei optimaler Positionierung 30-35% der Fläche des Aneurysma-Halses. [25] [39] Präklinische Studien ergaben vielversprechende Ergebnisse hinsichtlich der vollständigen Aneurysma-Okklusion im zeitlichen Verlauf. Genannt sei eine Studie von Kallmes et al., in der 18 Elastase-induzierte Aneurysmen im Hasenmodell durch das PED-2 versorgt wurden. Initial, nach Implantation des Devices, zeigten sich alle Aneurysmen offen, jedoch waren auch alle Aneurysmen minderperfundierte. Zum Zeitpunkt der jeweils abschließenden Kontroll-Angiographie nach 1, 3 oder 6 Monaten zeigten sich alle Aneurysmen verschlossen. [40]

Als Vorteil gegenüber den „covered stents“ schien sich zu zeigen, dass sowohl vom Trägergefäß abgehende Gefäßzweige auch nach Applikation des PED durchgängig bleiben und der Grad der Intima-Hyperplasie mit der Gefahr der In-Stent-Stenose minimal war. [39] Die PITA-Studie beschäftigte sich als erste prospektive Multicenter-Studie im klinischen Rahmen mit der Therapie intrakranieller Aneurysmen mittels Pipeline-Devices. Es wurden lediglich Patienten mit breitbasigen Aneurysmen bzw. Patienten mit Z.n. frustranem Interventionsversuch zu einem früheren Zeitpunkt in die Studie eingeschlossen. Es konnte demonstriert werden, dass 6 Monate post interventionem 93% der Aneurysmen verschlossen waren (28 von 30 Aneurysmen verschlossen nach 180 Tagen). Ein weiteres Aneurysma zeigte sich schließlich in der 1-Jahres-Kontrolle verschlossen. [60] Die Buenos-Aires-Gruppe veröffentlichte eine klinische Studie mit 53 Patienten (63 intrakranielle Aneurysmen), die mit dem PED versorgt wurden. Nach Beendigung der Intervention waren nur 5 der 63 Aneurysmen vollständig verschlossen. Alle nicht verschlossenen Aneurysmen imponierten minderdurchblutet und wiesen eine Blutstase intrasacculär auf. Nach 1 Monat zeigten sich 18 von 51 beobachteten Aneurysmen okkludiert, nach 3 Monaten waren es 23 von 42 beobachteten Aneurysmen. In der Kontroll-Angiographie 6 Monate post interventionem konnten 93% (26/28) der Aneurysmen als vollständig verschlossen beurteilt werden, während es in der 12 Monats-Kontrolle 94,4% (17/18) waren. [48]

Eine Forscher-Gruppe aus Budapest präsentierte 2010 ihre Erfahrungen mit dem PED. 18 Patienten mit 19 breitbasigen Aneurysmen wurden in die Studie eingeschlossen. Therapiert wurde entweder durch alleinige PED-Implantation (insgesamt 10

Aneurysmen) oder durch die Kombination des PED mit Coils. Ein unmittelbarer Aneurysma-Verschluss nach PED-Implantation war bei 4 von 19 Fällen zu verzeichnen. Die übrigen 15 Aneurysmen zeigten sich minderperfundierte. Dies entspricht einer initialen Verschlussrate von 21 %. Im Follow Up nach 6 Monaten zeigten sich 95,2% (17 von nunmehr 18) der Aneurysmen verschlossen. Nach Aussage des Autors gab es keinen Unterschied bezüglich der Verschlussrate beim PED-assistierten Coiling verglichen mit der alleinigen PED-Implantation. [87]

Vor dem Hintergrund der Rekonstruktion des Aneurysma-Trägergefäßes unter Unterbrechung des Blutflusses in den Aneurysma-Sack wurde die vorliegende experimentelle Studie am Hasenmodell durchgeführt.

Das angewandte Tiermodell der Aneurysma-Induktion in New Zealand White Rabbits ist ein etabliertes Versuchsmodell und für die Durchführung präklinischer Studien sehr gut geeignet. Auch ohne chirurgische Vorkenntnisse ist die Technik schnell zu erlernen und eine zuverlässige Reproduzierbarkeit möglich. Es gewährleistet, sowohl die anatomischen und geometrischen, als auch die hämodynamischen Gegebenheiten bezüglich menschlicher intrakranieller Aneurysmen zum großen Teil optimal nachzustellen. [105] Laut Studienlage sind die Langzeit-Offenheitsraten ohne jegliche Therapie sehr gut, sodass davon ausgegangen werden kann, dass z.B. im Rahmen dieser Studie ein Aneurysma-Verschluss tatsächlich auf die Implantation des Stents zurückzuführen ist. [20] [21]

Im Mittelpunkt der Untersuchung stand die therapeutische Effektivität eines selbst-expandierbaren Zwei-Zonen-Stents. Die Aneurysmen der insgesamt 11 Versuchstiere waren ausschließlich breitbasig und entsprachen somit den Anforderungen des Studiendesigns. Die Flow-Diverting-Devices stehen derzeit vor allem hinsichtlich komplexer Aneurysmen im Mittelpunkt der Forschung, da hier die endovaskuläre Therapie, z.B. durch Coils an ihre Grenzen stößt.

Der Beobachtungszeitraum betrug 4 Wochen. Alle Aneurysmen zeigten sich direkt nach Stent-Implantation offen. Jedoch war ausnahmslos eine Minderperfusion nachzuweisen. 20 Minuten nach Stenting waren drei der 11 Aneurysmen verschlossen. Dies entspricht einer initialen Verschlussrate von 27,3%. Während des weiteren Beobachtungszeitraums standen uns noch 10 Tiere zur Verfügung. Ein Tier verstarb am ersten Tag, vermutlich als Folge einer thrombembolischen Komplikation.

9 der 10 Aneurysmen zeigten sowohl in der 2-, als auch in der 4-Wochen-Kontrolle eine Abnahme der Aneurysmen-Größe. Nach 4 Wochen zeigte sich, dass 7 der 10 Aneurysmen durch den Stent verschlossen werden konnten. Dies entspricht einer Verschlussrate von insgesamt 70%.

Insgesamt sehe ich dieses Ergebnis in Anbetracht der Limitationen dieser Studie als sehr ermutigend an. Zum einen wurde der Zwei-Zonen-Stent in dieser Studie der ersten praktischen Prüfung unterworfen. Dem Anwender fielen manche verbesserungsbedürftige Details auf, die eine genaue Stent-Positionierung erschwerten. Zu nennen wäre hier z.B. die radiologische Sichtbarkeit des Stents im Mikrokatheter. Da der Stent nach Möglichkeit mit der sogenannten dichten Zone auf Höhe des Aneurysma-Halses zu liegen kommen sollte, wäre zum anderen auch eine Markierung dieser Zone zur optimalen Stent-Platzierung hilfreich gewesen.

Das Absetzsystem bestehend aus einem Pusher, den man betätigt um den Stent aus dem Mikrokatheter freizusetzen, ist prinzipiell gut zu handhaben. Allerdings zeigte sich das Stent-System auch diesbezüglich wenig ausgereift. Oft kam der Stent proximal des eigentlichen Bestimmungsortes zu liegen.

Tabelle 13 des Ergebnisteils unter dem Punkt Stent-Position zeigt, dass es bei knapp der Hälfte der Versuchstiere nicht gelang, den Stent korrekt (d.h. mit der dichten Zone) über dem Aneurysma-Hals zu platzieren.

Aus dem Ergebnisteil wird zudem ersichtlich, dass der Stent sich dem Gefäß-System nur bedingt anpasst. Selbst bei kleiner gewähltem Stent-Durchmesser, im Vergleich zum Durchmesser des Gefäßes, herrschten sehr hohe Expansionskräfte. Der Stent legt sich mit hoher Spannung an die Arterienwand und dehnt das Gefäß auf. Im ihrem Verlauf war die Arterie deutlichen spastischen Veränderungen unterworfen; ein im klinischen Alltag unerwünschtes und möglicherweise komplikationsbehaftetes Phänomen.

Wie bereits erwähnt, wird hier von der ersten experimentellen Prüfung eines Stent-Prototyps berichtet, den es nun gilt weiterzuentwickeln und die bestehenden „Kinderkrankheiten“ auszubessern.

Auch vor dem Hintergrund der obig geschilderten Studien über das PED, eines Flow-Diverting-Devices, das sich in der zweiten Generation und in klinischer Anwendung befindet, kann die vorliegende Studie von vielversprechenden Ergebnissen berichten. Das therapeutische Konzept der Flow-Diverting-Devices basiert weniger auf einem sofortigen Aneurysma-Verschluss, als auf der Thrombosierung des Aneurysma-Lumens

im zeitlichen Verlauf. Während bei Kallmes durch das PED II nach 6 Monaten 100% der Aneurysmen erfolgreich therapiert werden konnten [40], waren durch den Stent-Prototyp in der aktuellen Studie nach 1 Monat 70% verschlossen. Es ist davon auszugehen, dass ein längerer Beobachtungszeitraum mit einer höheren totalen Verschlussrate einhergehen würde. Abbildung 77 des Ergebnisteils veranschaulicht den deutlichen Trend der zunehmenden Verschlussrate im zeitlichen Verlauf.

Die klinische Studie der Buenos-Aires-Gruppe mit einem Beobachtungszeitraum von 1 Jahr berichtet von Verschlussraten von über 90%. [48] Initial nach der Intervention waren allerdings nur etwa 7,9% der Aneurysmen verschlossen, wobei sich alle minderperfundiert zeigten. Auch wir berichteten im Ergebnisteil, dass initial sämtliche Aneurysmen minderperfundiert waren. Des Weiteren berichtet die vorliegende experimentelle Arbeit von einer initialen Verschlussrate von etwa 27%. Nach vier Wochen waren im Buenos-Aires-Projekt 37% nicht mehr perfundiert, verglichen mit einer 1 Monats-Verschlussrate von 70% als Ergebnis der hier vorgestellten Studie.

Das Konzept der Flow-Diversion stellt eine unkomplizierte und zugleich effiziente Technik der endovaskulären Therapie komplexer intrakranieller Aneurysmen dar.

Als Anwendungsfeld ergeben sich v.a. intrakranielle Aneurysmen, die auf Grund ihrer anatomischen Beschaffenheit bisher nicht bzw. nur unzureichend interventionell versorgt werden konnten. [61] Als Beispiel gelten wie bereits erwähnt sowohl fusiforme als auch breitbasige Aneurysmen. Letztere zeigen zusammen mit den sehr großen bzw. gigantischen Aneurysmen eine hohe Rekanalisierungs-Tendenz nach endosacculärem Coiling, mit unter Umständen fatalen Folgen für den Patienten. Offensichtlich fehlen derzeit Langzeit-Ergebnisse zum Therapie-Erfolg der Flow-Diverting-Devices. Ruft man sich allerdings den Mechanismus der Aneurysma-Okklusion durch sukzessive Thrombosierung des Lumens, sowie Bildung einer neointimalen Zellschicht entlang des Stents ins Gedächtnis, scheint eine sekundäre Rekanalisation nach erfolgtem vollständigem Verschluss unwahrscheinlich. [48] [103] Angesichts der zum Teil frustrierenden Langzeit-Ergebnisse der endovaskulären Therapie durch Coils im weitesten Sinne, stellt die klinische Etablierung des Konzepts der Flow-Diversion eine bedeutende Chance für Arzt, Patient und Gesundheitswesen dar.

Ein nach erfolgtem Coiling rekanalisiertes Aneurysma birgt nach Johnston ein immens

hohes Ruptur-Risiko. [34] Die Implantation eines Flow-Diverting-Devices nach bereits erfolgtem Coiling könnte in diesem Zusammenhang eine verhältnismäßig einfach zu realisierende sekundäre Therapie-Option darstellen. Diese Thematik gilt es unter anderem in zukünftigen Studien zu klären. Weiterhin gilt es zu eruieren in wie weit es möglich ist, Aneurysmen nach frustraner Device-Implantation einer sekundären Coiling-Therapie zuzuführen.

Gigantische Aneurysmen, die klinisch durch ihren Masseneffekt imponieren, bilden ein weiteres, wenn auch ein verhältnismäßig seltenes klinisches Szenario, in dem z.B. das PED zukünftig eine bedeutende Rolle spielen könnte. Die Problematik des Coilings eben solcher Aneurysmen liegt zum einen in der sehr hohen Rekanalisierungs-Rate. Zum anderen können durch intrasacculäres Packing die Symptome des Masseneffekts nicht behoben werden. Ein intrasacculär thrombosiertes Aneurysma nach PED-Implantation wird voraussichtlich an Volumen abnehmen, sobald der intrasacculäre Thrombus vom Körper resorbiert wird. So würde neben dem Ruptur-Risiko auch die Symptomatik durch den Masseneffekt minimiert. [27] [60] Vor allem in Bezug auf große bzw. gigantische Aneurysmen geht man aktuell von der Möglichkeit der Kosten- und Zeitersparnis durch den Einsatz von Flow-Diverting-Devices im Vergleich zur konventionellen Coiling-Therapie aus. Fiorella et al. berichten von einem 36-jährigen Patienten, der mit einem durch Masseneffekt symptomatischen, 20mm durchmessenden Aneurysma in der Klinik vorstellig wurde. Mit mehr als 20 Coils wurde dieses zufriedenstellend gepackt. Im Follow Up nach 6 und 11 Monaten zeigten sich neben einer progredienten Kompaktierung des Coil-Pakets die Zunahme der Gesamtgröße des Aneurysmas, sowie die Persistenz der Symptomatik. Statt der chirurgischen Therapie entschloss man sich zur endovaskulären Therapie mit dem PED. Insgesamt 6 PED wurden teleskopisch im ATG platziert. Das initiale Ergebnis zeigte einen reduzierten intrasacculären Blutfluss. Die Symptome des Patienten, bestehend aus Kopfschmerzen und Visus-Verlust zeigten sich in der Folge stetig regredient bzw. ohne weitere Progredienz. Nach 4 Monaten zeigte sich angiographisch der vollständige Verschluss des Aneurysmas. [27] Laut Fiorella dauerte die Implantation der PEDs insgesamt 40 Minuten, wobei während der primären Intervention mit dem Einsatz von 20 Coils das Doppelte an Zeit und Strahlenbelastung beansprucht wurde. Ohne PED-Implantation wäre entweder eine chirurgische Endlösung für den Patienten in Frage gekommen, oder man hätte neben der Symptom-Persistenz multiple

Kontrollangiographien mit jeweils der Option des Re-Coilings in Anspruch nehmen müssen. Geht man von einer definitiven und kurativen Therapie durch die PEDs aus, wird die ökonomische Effektivität der Flow-Diverting-Devices deutlich.

Abgesehen von ökonomischen Aspekten zeigt genanntes Beispiel, dass die interventionelle Therapie v.a. komplexer intrakranieller Aneurysmen durch den Einsatz der Flow Diverter sich zukünftig technisch einfacher gestalten könnte. Selbst falls die Notwendigkeit besteht, mehrere wenige Devices in Serie oder überlappend einzubringen, gestaltet sich dies technisch einfacher als eine Vielzahl an Coils sinnvoll und effektiv innerhalb des Aneurysma-Lumens zu platzieren. Auch das Blutungsrisiko durch Perforation des labilen Aneurysma-Sacks steigt mit der Häufigkeit der Sondierung des Lumens mit dem Mikrokatheter. [48] [103]

Zum Thema periprozedurale Morbidität und Mortalität hinsichtlich der Flow-Diverting-Devices fehlen zum aktuellen Zeitpunkt valide Ergebnisse. Die bisher veröffentlichten Studien sind gekennzeichnet durch geringe Fallzahlen und die interventionell Tätigen befinden sich momentan auf dem ansteigenden Ast der Lernkurve. Außerdem beschäftigen die Studien über Flow Diverter hauptsächlich mit komplexen Aneurysmen. Die Ergebnisse in Bezug auf Morbidität und Mortalität sind dementsprechend nicht ohne weiteres mit den herkömmlichen Studien über die Effektivität des Coilings zu vergleichen. [61]

Die Aneurysma-Okklusion durch Flow-Diversion stellt einen sukzessiven Prozess über Wochen und Monate dar. Die bisherigen Studien zum PED berichten, wie auch wir, von nur niedrigen initialen Verschluss-Raten. Nach Device-Implantation kommt lediglich eine Flussunterbrechung im Aneurysma zustande. Angiographisch zeigt sich, dass zwar weiterhin Kontrastmittel (KM) in das Aneurysma-Lumen ein- bzw. austritt, dass dies aber viel langsamer geschieht. Blut-Jets in das Lumen, gekennzeichnet durch hohe Flussgeschwindigkeiten, werden unterbunden, die intrasacculäre KM- bzw. Blutzirkulation zeigt sich stark vermindert. In der spät-venösen Phase der Angiographie ist eine KM-Stase intrasacculär zu beobachten. [48] Selbst wenn dieser Mechanismus des Aneurysma-Verschlusses hoch effektiv zu sein scheint und eine hohe Rate an Rekanalisation unwahrscheinlich macht, ergeben sich dennoch mögliche Limitationen, deren Verifikation Aufgabe der zukünftigen Forschung sein wird.

Trotz der Reduktion hämodynamischer Kräfte intraluminal wurde in der Vergangenheit von einigen Fällen der Aneurysma-Ruptur im Intervall nach Implantation von Flow

Divertern berichtet. Kulcsar et al. berichtet von 13 Patienten, die nach Therapie mit dem sog. Silk-Device eine Aneurysma-Ruptur erlitten. Dabei trat das Ereignis in 10 von 13 Fällen innerhalb der ersten 3 Monate, im Mittel nach 16 Tagen auf. Die übrigen 3 Aneurysmen rupturierten nach mehr als 3 Monaten, im Mittel nach 132 Tagen. 11 der 13 Aneurysmen waren als symptomatisch anzusehen, alle 13 Aneurysmen zählten zu der Kategorie groß bzw. gigantisch. [43] Als Ursache könnte zum einen die plötzliche Veränderung der Flusseigenschaften in der Umgebung des Aneurysmas mit erhöhtem hämodynamischem Stress auch an vorher unbelasteten Aneurysma-Anteilen gelten. Zum anderen scheint es plausibel, dass es durch den erhöhten Blutfluss entlang des Aneurysma-Trägergefäß, durch den erhöhten Widerstand im Aneurysma-Trägergefäß durch den Flow Diverter selbst zusätzlich zur Aktivierung der zerebralen Autoregulation und zu Erhöhung der herrschenden Druckgradienten kommt. [14]

Als weitere mögliche Ursache werden pro-inflammatorische Reaktionen intraluminal als Folge der Thrombus-Bildung selbst angesehen. Das implantierte Flow-Diverting-Device mit seinen Eigenschaften als Stent setzt die Doppel-Plättchen-Aggregationshemmung durch Aspirin und Plavix zumindest periinterventionell, sowie über mehrere Wochen bis Monate voraus. Intrasacculär bildet sich also der instabile rote Thrombus mit hohem Anteil an proteolytischen Enzymen. Diese wiederum schwächen die Aneurysma-Wand und könnten die sekundäre Ruptur des Aneurysmas begünstigen. [93]

Es bleibt zu klären, ob zusätzliches intrasacculäres Packing durch Coils oder auch eine periprozedurale Medikation mit Kortikosteroiden das Outcome nach Flow Diversion verbessern kann. [61] [103]

Soeben wurde die im Rahmen der Therapie mit Flow-Diverting-Devices notwendige medikamentöse Antikoagulation zur Prophylaxe thrombembolischer Komplikationen und In-Stent-Thrombosen angesprochen. Es ist bisher noch nicht gelungen ein einheitliches Antikoagulationsregime zu etablieren. In bisherigen Studien wurde neben Heparin als Antikoagulation während der Intervention, meist eine Doppel-Plättchen-Aggregationshemmung mit Aspirin und Plavix durchgeführt. Diese wurde zwischen 1 und 5 Tagen vor dem geplanten Eingriff initiiert und je nach Studie für 6 Wochen bis 6 Monate post interventionem aufrechterhalten. Nach Ablauf dieses Zeitraums wurde mit einer Monotherapie, meist Aspirin, weiterverfahren. Die Dauer der Monotherapie ist aus bisherigen Veröffentlichungen nicht ersichtlich. [61] Die Heterogenität der in

den verschiedenen Studien angewandten Antikoagulationsschemata macht deutlich, dass zum aktuellen Zeitpunkt eindeutige Daten fehlen, ein einheitliches Schema zu etablieren. Dieses muss einerseits eine sichere Prophylaxe vor thrombembolischen Ereignissen gewährleisten. Andererseits muss die Hemmung der Blutgerinnung so gering wie möglich gehalten werden, um die Folgen für den Patienten z.B. im Falle einer Aneurysma-Ruptur im Intervall nach Device-Implantation möglichst gering zu halten.

Aufgrund der notwendigen medikamentösen Antikoagulation stellt die akute Subarachnoidalblutung zweifellos eine Kontraindikation für die Anwendung der Flow-Diverting-Devices dar. Gegenstand der Forschung sollte es sein zu klären, inwieweit es auch bezüglich dieser Thematik sinnvoll ist das Konzept des intrasacculären Packings mit dem der Flow Diversion zu kombinieren. Die Kombination könnte zum einen den akut gewünschten Aneurysma-Verschluss durch Coiling generieren, während andererseits das Flow-Diverting-Device einer Rekanalisation des Aneurysmas vorbeugen könnte.

Durch den neuartigen Ansatz der interventionellen Therapie intrakranieller Aneurysmen durch Flow Diversion ergibt sich für die Medizin eine weitere Möglichkeit den Einsatz minimal-invasiver, schonender Behandlungstechniken auf komplexe klinische Fragestellungen auszuweiten und das Patienten-Outcome sowohl auf kurze, als auch auf lange Sicht zu verbessern. Neben einer Reihe von experimentellen und klinischen Studien konnte auch die von uns durchgeführte Studie diesbezüglich die Effektivität des Konzepts der Flow Diversion untermauern.

Gegenstand der zukünftigen Forschungsprojekte muss es sein, die bis dato offenen Fragestellungen zu klären, um diesen vielversprechenden Therapieansatz in optimaler Art und Weise auf die Klinik zu übertragen.



## 8. Literaturverzeichnis

1. Anson JA, Lawton MT, Spetzler RF. Characteristics and surgical treatment of dolichoectatic and fusiform aneurysms. *J Neurosurg.* 1996 Feb; 84(2):185-93.
2. Barrow DL, Prats AR. Infectious intracranial aneurysms: comparison of groups with and without endocarditis. *Neurosurgery.* 1990 Oct;27(4):562-72.
3. Barth, A. Die aneurysmatische Subarachnoidalblutung. *Schweizerische Ärztezeitung* 23 (2000), S. 1249–57
4. Bederson JB, Awad IA, Wiebers DO, Piepgras D, Haley EC Jr, Brott T, Hademenos G, Chyatte D, Rosenwasser R, Caroselli C. Recommendations for the management of patients with unruptured intracranial aneurysms: A Statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke.* 2000 Nov;31(11):2742-50.
5. Berkefeld, Joachim; Zanella, Richard du Mesnil de Rochemont Friedhelm E. Endovaskuläre Behandlung intrakranieller Aneurysmen. *Dtsch Arztebl* 2004; 101(5): A-260 / B-223 / C-214
6. Bohmfalk GL, Story JL, Wissinger JP, Brown WE Jr. Bacterial intracranial aneurysm. *J Neurosurg.* 1978 Mar;48(3):369-82.
7. Bonneville F, Sourour N, Biondi A. Intracranial aneurysms: an overview. *Neuroimaging Clin N Am.* 2006 Aug;16(3):371-82.
8. Brilstra EH, Rinkel GJ, van der Graaf Y, van Rooij WJ, Algra A. Treatment of intracranial aneurysms by embolization with coils: a systematic review. *Stroke.* 1999 Feb;30(2):470-6.
9. Britz GW. Clipping or coiling of cerebral aneurysms. *Neurosurg Clin N Am.* 2005 Jul;16(3):475-85, v. Review.
10. Bromberg JE, Rinkel GJ, Algra A, Greebe P, van Duyn CM, Hasan D, Limburg M, ter Berg HW, Wijdicks EF, van Gijn J. Subarachnoid haemorrhage in first and second degree relatives of patients with subarachnoid haemorrhage. *BMJ.* 1995 Jul 29;311(7000):288-9.
11. Bulsara KR, Raja A, Owen J. HIV and cerebral aneurysms. *Neurosurg Rev.* 2005 Apr;28(2):92-5. Epub 2004 Dec 24.

12. Byrne J. V., G. (1998). *Endovascular Treatment of Intracranial Aneurysms*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag.
13. Byrne JV, Sohn MJ, Molyneux AJ, Chir B. Five-year experience in using coil embolization for ruptured intracranial aneurysms: outcomes and incidence of late rebleeding. *J Neurosurg*. 1999 Apr;90(4):656-63.
14. Cebal JR, Mut F, Raschi M, Scrivano E, Ceratto R, Lylyk P, Putman CM. Aneurysm rupture following treatment with flow-diverting stents: computational hemodynamics analysis of treatment. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011 Jan;32(1):27-33. Epub 2010 Nov 11.
15. Clare CE, Barrow DL. Infectious intracranial aneurysms. *Neurosurg Clin N Am*. 1992 Jul;3(3):551-66.
16. Cloft HJ, Kallmes DF, Kallmes MH, Goldstein JH, Jensen ME, Dion JE. Prevalence of cerebral aneurysms in patients with fibromuscular dysplasia: a reassessment. *J Neurosurg*. 1998 Mar;88(3):436-40.
17. Cloft HJ, Altes TA, Marx WF, Raible RJ, Hudson SB, Helm GA, Mandell JW, Jensen ME, Dion JE, Kallmes DF. Endovascular creation of an in vivo bifurcation aneurysm model in rabbits. *Radiology*. 1999 Oct;213(1):223-8.
18. Conway JE, Hutchins GM, Tamargo RJ. Marfan syndrome is not associated with intracranial aneurysms. *Stroke*. 1999 Aug;30(8):1632-6.
19. Dietz H., U. W. (1984). *Klinische Neurochirurgie, Band II*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
20. Ding YH, Dai D, Lewis DA, Danielson MA, Kadirvel R, Cloft HJ, Kallmes DF. Long-term patency of elastase-induced aneurysm model in rabbits. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006 Jan;27(1):139-41
21. Ding Y, Dai D, Kadirvel R, Lewis DA, Kallmes DF. Five-year follow-up in elastase-induced aneurysms in rabbits. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010 Aug;31(7):1236-9. Epub 2010 Mar 11.
22. Ducruet AF, Hickman ZL, Zacharia BE, Narula R, Grobelny BT, Gorski J, Connolly ES Jr. Intracranial infectious aneurysms: a comprehensive review. *Neurosurg Rev*. 2010 Jan;33(1):37-46. Epub 2009 Oct 16.
23. Ferro JM, Canhão P, Peralta R. Update on subarachnoid haemorrhage. *J Neurol*. 2008 Apr;255(4):465-79.

24. Fiorella D, Albuquerque FC, Deshmukh VR, McDougall CG. Usefulness of the Neuroform stent for the treatment of cerebral aneurysms: results at initial (3-6-mo) follow-up. *Neurosurgery*. 2005 Jun;56(6):1191-201; discussion 1201-2.
25. Fiorella D, K. M.. Flow diversion for intracranial aneurysm treatment. *endovaskular today* Sep 2009, S. 67-74.
26. Fiorella D, Albuquerque FC, Woo H, Rasmussen PA, Masaryk TJ, McDougall CG. Neuroform stent assisted aneurysm treatment: evolving treatment strategies, complications and results of long term follow-up. *J Neurointerv Surg*. 2010 Mar;2(1):16-22. Epub 2009 Sep 15.
27. Fiorella D, Albuquerque F, Gonzalez F, McDougall CG, Nelson PK. Reconstruction of the right anterior circulation with the Pipeline embolization device to achieve treatment of a progressively symptomatic, large carotid aneurysm. *J Neurointerv Surg*. 2010 Mar;2(1):31-7. Epub 2009 Sep 16.
28. Fiorella D, Hsu D, Woo HH, Tarr RW, Nelson PK. Very late thrombosis of a pipeline embolization device construct: case report. *Neurosurgery*. 2010 Sep;67(3 Suppl Operative):onsE313-4; discussion onsE314.
29. Forsting M. Die endovaskuläre Therapie wird immer ausgefeilter. *Deutsch Arztebl*. 1999 Mar; 96 (12), S. A-752 / B-614 / C-574.
30. Inci S, Spetzler RF. Intracranial aneurysms and arterial hypertension: a review and hypothesis. *Surg Neurol*. 2000 Jun;53(6):530-40; discussion 540-2.
31. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. Unruptured intracranial aneurysms--risk of rupture and risks of surgical intervention. *N Engl J Med*. 1998 Dec 10;339(24):1725-33. [No authors listed]
32. Jamous MA, Nagahiro S, Kitazato KT, Tamura T, Aziz HA, Shono M, Satoh K. Endothelial injury and inflammatory response induced by hemodynamic changes preceding intracranial aneurysm formation: experimental study in rats. *J Neurosurg*. 2007 Aug;107(2):405-11.
33. Johnston SC, Wilson CB, Halbach VV, Higashida RT, Dowd CF, McDermott MW, Applebury CB, Farley TL, Gress DR. Endovascular and surgical treatment of unruptured cerebral aneurysms: comparison of risks. *Ann Neurol*. 2000 Jul;48(1):11-9.

34. Johnston SC, Dowd CF, Higashida RT, Lawton MT, Duckwiler GR, Gress DR; CARAT Investigators. Predictors of rehemorrhage after treatment of ruptured intracranial aneurysms: the Cerebral Aneurysm Rerupture After Treatment (CARAT) study. *Stroke*. 2008 Jan;39(1):120-5. Epub 2007 Nov 29.
35. Joseph S, Kamble R. Current trends in endovascular management of intracranial aneurysms (including posterior fossa aneurysms and multiple aneurysms). *Indian J Radiol Imaging*. 2008 Aug;18(3):256-63.
36. Juvela S. Rebleeding from ruptured intracranial aneurysms. *Surg Neurol*. 1989 Nov;32(5):323-6.
37. Juvela S, Porras M, Poussa K. Natural history of unruptured intracranial aneurysms: probability of and risk factors for aneurysm rupture. *J Neurosurg*. 2000 Sep;93(3):379-87.
38. Kallmes DF, Cloft HJ. Ready or not, here they come: randomized trials evaluating new endovascular aneurysm therapies. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007 May;28(5):799-803.
39. Kallmes DF, Ding YH, Dai D, Kadirvel R, Lewis DA, Cloft HJ. A new endoluminal, flow-disrupting device for treatment of saccular aneurysms. *Stroke*. 2007 Aug;38(8):2346-52. Epub 2007 Jul 5.
40. Kallmes DF, Ding YH, Dai D, Kadirvel R, Lewis DA, Cloft HJ. A second-generation, endoluminal, flow-disrupting device for treatment of saccular aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009 Jun;30(6):1153-8.
41. Kanno S, Thomas SV. Intracranial microbial aneurysm (infectious aneurysm): current options for diagnosis and management. *Neurocrit Care*. 2009;11(1):120-9. Epub 2009 Mar 26.
42. Kondo S, Hashimoto N, Kikuchi H, Hazama F, Nagata I, Kataoka H. Cerebral aneurysms arising at nonbranching sites. An experimental Study. *Stroke*. 1997 Feb;28(2):398-403; discussion 403-4.
43. Kulcsár Z, Houdart E, Bonafé A, Parker G, Millar J, Goddard AJ, Renowden S, Gál G, Turowski B, Mitchell K, Gray F, Rodriguez M, van den Berg R, Gruber A, Desal H, Wanke I, Rufenacht DA. Intra-aneurysmal thrombosis as a possible cause of delayed aneurysm rupture after flow-diversion treatment. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011 Jan;32(1):20-5. Epub 2010 Nov 11.
44. Lasjaunias P, Piske R, Terbrugge K, Willinsky R. Cerebral arteriovenous malformations (C. AVM) and associated arterial aneurysms (AA). Analysis of

- 101 C. AVM cases, with 37 AA in 23 patients. *Acta Neurochir (Wien)*. 1988;91(1-2):29-36.
45. Lee JH, Oh CW, Lee SH, Han DH. Aplasia of the internal carotid artery. *Acta Neurochir (Wien)*. 2003 Feb;145(2):117-25; discussion 125. Review.
46. Locksley HB. Natural history of subarachnoid hemorrhage, intracranial aneurysms and arteriovenous malformations. Based on 6368 cases in the cooperative study. *J Neurosurg*. 1966 Aug;25(2):219-39.
47. Lusseveld E, Brilstra EH, Nijssen PC, van Rooij WJ, Sluzewski M, Tulleken CA, Wijnalda D, Schellens RL, van der Graaf Y, Rinkel GJ. Endovascular coiling versus neurosurgical clipping in patients with a ruptured basilar tip aneurysm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 Nov;73(5):591-3.
48. Lylyk P, Miranda C, Ceratto R, Ferrario A, Scrivano E, Luna HR, Berez AL, Tran Q, Nelson PK, Fiorella D. Curative endovascular reconstruction of cerebral aneurysms with the pipeline embolization device: the Buenos Aires experience. *Neurosurgery*. 2009 Apr;64(4):632-42; discussion 642-3.
49. Manno EM. Subarachnoid hemorrhage. *Neurol Clin*. 2004 May;22(2):347-66.
50. Mawad ME, Cekirge S, Ciceri E, Saatci I. Endovascular treatment of giant and large intracranial aneurysms by using a combination of stent placement and liquid polymer injection. *J Neurosurg*. 2002 Mar;96(3):474-82.
51. Mincheff TV, Cooler AW. Ruptured mycotic aneurysm presenting initially with bacterial meningitis. *Am Surg*. 2008 Jan;74(1):73-5.
52. Molyneux AJ, Cekirge S, Saatci I, Gál G. Cerebral Aneurysm Multicenter European Onyx (CAMEO) trial: results of a prospective observational study in 20 European centers. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004 Jan;25(1):39-51.
53. Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, Sandercock P; 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*. 2005 Sep 3-9;366(9488):809-17.
54. Molyneux AJ, Kerr RS, Birks J, Ramzi N, Yarnold J, Sneade M, Rischmiller J; ISAT Collaborators. 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.* 2009 May;8(5):427-33.
55. Moret J, Pierot L, Boulin A, Castaings L. "Remodelling" technique of the arterial wall in the endovascular treatment of intracranial aneurysms [abstr]. *Neuroradiology* 1994; 36(suppl 1): S83.
  56. Murayama Y, Viñuela F, Tateshima S, Viñuela F Jr, Akiba Y. Endovascular treatment of experimental aneurysms by use of a combination of liquid embolic agents and protective devices. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2000 Oct;21(9):1726-35.
  57. Murayama Y, Nien YL, Duckwiler G, Gobin YP, Jahan R, Frazee J, Martin N, Viñuela F. Guglielmi detachable coil embolization of cerebral aneurysms: 11 years' experience. *J Neurosurg.* 2003 May;98(5):959-66.
  58. Nakagawa T, Hashi K. The incidence and treatment of asymptomatic unruptured intracranial aneurysms. *J Neurosurg.* 1994;80:217-223.
  59. Nakahara I, Taha MM, Higashi T, Iwamuro Y, Iwaasa M, Watanabe Y, Tsunetoshi K, Munemitsu T. Different modalities of treatment of intracranial mycotic aneurysms: Report of 4 cases. *Surg Neurol.* 2006 Oct;66(4):405-9; Epub 2006 Jul 21.
  60. Nelson PK, Lylyk P, Szikora I, Wetzel SG, Wanke I, Fiorella D. The pipeline embolization device for the intracranial treatment of aneurysms trial. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011 Jan;32(1):34-40. Epub 2010 Dec 9.
  61. Pierot L. Flow diverter stents in the treatment of intracranial aneurysms: Where are we? *J Neuroradiol.* 2011 Mar;38(1):40-6. Epub 2011 Jan 22.
  62. Piotin M, Ross IB, Weill A, Kothimbakam R, Moret J. Intracranial arterial aneurysms associated with arteriovenous malformations: endovascular treatment. *Radiology.* 2001 Aug;220(2):506-13.
  63. Plevaya NV, Kalani MY, Steinberg GK, Tse VC. The transition from hunterian ligation to intracranial aneurysm clips: a historical perspective. *Neurosurg Focus.* 2006 Jun 15;20(6):E3.
  64. Raabe A, Seifert V, Schmiedek P, Steinmetz H, Bertalanffy H, Steiger HJ, Stolke D, Forsting M. Recommendations for the management of unruptured intracranial aneurysms. *Zentralbl Neurochir.* 2002;63(2):70-6. [Article in German]

65. Raaymakers TW, Rinkel GJ, Ramos LM. Initial and follow-up screening for aneurysms in families with familial subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 1998 Oct;51(4):1125-30.
66. Raaymakers TW. Aneurysms in relatives of patients with subarachnoid hemorrhage: frequency and risk factors. MARS Study Group. *Magnetic Resonance Angiography in Relatives of patients with Subarachnoid hemorrhage*. *Neurology*. 1999 Sep 22;53(5):982-8.
67. Raymond J, Guilbert F, Weill A, Georganos SA, Juravsky L, Lambert A, Lamoureux J, Chagnon M, Roy D. Long-term angiographic recurrences after selective endovascular treatment of aneurysms with detachable coils. *Stroke*. 2003 Jun;34(6):1398-403. Epub 2003 May 29.
68. Reith W, Grunwald IQ. Nonruptured intracranial aneurysms: therapeutic recommendations. *Radiologe*. 2002 Nov;42(11):885-91.[Article in German]
69. Rinkel GJ, Djibuti M, Algra A, van Gijn J. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke*. 1998 Jan;29(1):251-6.
70. Ronkainen A, Hernesniemi J, Ryyänen M, Puranen M, Kuivaniemi H. A ten percent prevalence of asymptomatic familial intracranial aneurysms: preliminary report on 110 magnetic resonance angiography studies in members of 21 Finnish familial intracranial aneurysm families. *Neurosurgery*. 1994 Aug;35(2):208-12; discussion 212-3.
71. Ronkainen A, Miettinen H, Karkola K, Papinaho S, Vanninen R, Puranen M, Hernesniemi J. Risk of harboring an unruptured intracranial aneurysm. *Stroke*. 1998 Feb;29(2):359-62.
72. Romeike BF, Feiden W. Demonstration of platinum microcoils in embolized blood vessels in-situ using a modified methyl methacrylate embedding method, and a special cutting and grinding technique. *Biotech Histochem*. 1998 Jul;73(4):198-201.
73. Rose MJ. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an update on the medical complications and treatments strategies seen in these patients. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2011 Oct;24(5):500-7. Review.
74. Rowe AJ, Finlay HM, Canham PB. Collagen biomechanics in cerebral arteries and bifurcations assessed by polarizing microscopy. *J Vasc Res*. 2003 Jul-Aug;40(4):406-15. Epub 2003 Aug 8.
75. Roy D, Milot G, Raymond J. Endovascular treatment of unruptured aneurysms. *Stroke*. 2001 Sep;32(9):1998-2004.

76. Sartor, K. (2001). *Neuroradiologie*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
77. Schievink WI, Schaid DJ, Michels VV, Piepgras DG. Familial aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a community-based study. *J Neurosurg*. 1995 Sep;83(3):426-9.
78. Schievink WI. Genetics of intracranial aneurysms. *Neurosurgery*. 1997 Apr;40(4):651-62; discussion 662-3. Review.
79. Schievink WI, Parisi JE, Piepgras DG, Michels VV. Intracranial aneurysms in Marfan's syndrome: an autopsy study. *Neurosurgery*. 1997 Oct;41(4):866-70; discussion 871.
80. Schnee CL, Flamm ES. Unusual aneurysms. *Neuroimaging Clin N Am*. 1997 Nov;7(4):803-18.
81. Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ*. 1989 Mar 25;298(6676):789-94.
82. Spendel MC. Die aneurysmatische Subarachnoidalblutung: Epidemiologie, Ätiologie, Klinik und Komplikationen. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2008; 9 (2), 20-30.
83. Stapf C., Mohr J. P. (2004). "Aneurysms and subarachnoid hemorrhage – epidemiology," in *Management of Cerebral Aneurysms*, eds LeRoux P. D., Winn H. R., Newell D. W., editors. (Philadelphia: Saunders; ), 183–187.
84. Stehbens WE. Pathology and pathogenesis of intracranial berry aneurysms. *Neurol Res*. 1990 Mar;12(1):29-34.
85. Strother CM, Graves VB, Rappe A. Aneurysm hemodynamics: an experimental study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1992 Jul-Aug;13(4):1089-95.
86. Swietaszczyk C, Maciaczyk J, Tafil-Klawe M, Kasprzak HA. What is the origin of cerebral aneurysms? *Przegl Lek*. 2004;61(2):115-9. [Article in Polish]
87. Szikora I, Berentei Z, Kulcsar Z, Marosfoi M, Vajda ZS, Lee W, Berez A, Nelson PK. Treatment of intracranial aneurysms by functional reconstruction of the parent artery: the Budapest experience with the pipeline embolization device. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010 Jun;31(6):1139-47. doi: 10.3174/ajnr.A2023. Epub 2010 Feb 11.
88. Tateshima S, Murayama Y, Gobin YP, Duckwiler GR, Guglielmi G, Viñuela F. Endovascular treatment of basilar tip aneurysms using Guglielmi detachable



- coils: anatomic and clinical outcomes in 73 patients from a single institution. *Neurosurgery*. 2000 Dec;47(6):1332-9; discussion 1339-42.
89. Taylor CL, Yuan Z, Selman WR, Ratcheson RA, Rimm AA. Cerebral arterial aneurysm formation and rupture in 20,767 elderly patients: hypertension and other risk factors. *J Neurosurg*. 1995 Nov;83(5):812-9.
90. Timperman PE, Tomsick TA, Tew JM Jr, van Loveren HR. Aneurysm formation after carotid occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1995 Feb;16(2):329-31.
91. Tu CJ, Liu JS, Song DG, Zhen G, Luo HM, Liu WG, Dong XQ. Maximum thickness of subarachnoid blood is associated with mortality in patients with traumatic subarachnoid haemorrhage. *J Int Med Res*. 2011;39(5):1757-65.
92. Tunkel AR, Kaye D. Neurologic complications of infective endocarditis. *Neurol Clin*. 1993 May;11(2):419-40.
93. Turowski B, Macht S, Kulcsár Z, Hänggi D, Stummer W. Early fatal hemorrhage after endovascular cerebral aneurysm treatment with a flow diverter (SILK-Stent): do we need to rethink our concepts? *Neuroradiology*. 2011 Jan;53(1):37-41. Epub 2010 Mar 26.
94. van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet*. 2007 Jan 27;369(9558):306-18. Review.
95. Wang K, Huang Q, Hong B, Li Z, Fang X, Liu J. Correlation of aneurysm occlusion with actual metal coverage at neck after implantation of flow-diverting stent in rabbit models. *Neuroradiology*. 2011 Aug 27.
96. Wanke I, Egelhof T, Dörfler A, Forsting M. Intracranial aneurysms: pathogenesis, rupture risk, treatment options. *Rofo*. 2003 Aug;175(8):1064-70. [Article in German]
97. Wanke I, Busch EW, Stolke D. Subarachnoidalblutung - Diagnostik und therapeutische Optionen. *Radiologie up2date 3 (2003)*, S. 355-78
98. Wanke I, Forsting M. Stents for intracranial wide-necked aneurysms: more than mechanical protection. *Neuroradiology*. 2008 Dec;50(12):991-8. Epub 2008 Sep 20.
99. Wardlaw JM, White PM. The detection and management of unruptured intracranial aneurysms. *Brain*. 2000 Feb;123 ( Pt 2):205-21.

100. Wells-Roth D, Biondi A, Janardhan V, Chapple K, Gobin YP, Riina HA. Endovascular procedures for treating wide-necked aneurysms. *Neurosurg Focus*. 2005 Feb 15;18(2):E7.
101. Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J 3rd, Meissner I, Brown RD Jr, Piepgras DG, Forbes GS, Thielen K, Nichols D, O'Fallon WM, Peacock J, Jaeger L, Kassell NF, Kongable-Beckman GL, Torner JC; International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet*. 2003 Jul 12;362(9378):103-10.
102. Wilkins RH, Rengachary SS. *Neurosurgery*, 1984, McGraw-Hill Book Company, Seiten 1308-1329 und 1355-1361.
103. Wong GK, Kwan MC, Ng RY, Yu SC, Poon WS. Flow diverters for treatment of intracranial aneurysms: current status and ongoing clinical trials. *J Clin Neurosci*. 2011 Jun;18(6):737-40. Epub 2011 Apr 21.
104. Woznica M, Rosahl SK, Berlis A, Weyerbrock A. Outcome correlates with blood distribution in subarachnoid hemorrhage of unknown origin. *Acta Neurochir (Wien)*. 2010 Mar;152(3):417-22. Epub 2009 Oct 6.
105. Zeng Z, Kallmes DF, Durka MJ, Ding Y, Lewis D, Kadirvel R, Robertson AM. Hemodynamics and anatomy of elastase-induced rabbit aneurysm models: similarity to human cerebral aneurysms? *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011 Mar;32(3):595-601. Epub 2011 Jan 27.

## 9. Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Wolfgang Reith für die Überlassung des Themas, das Vertrauen in meine Person und die freundliche Unterstützung und Beratung.

Auch danke ich Herrn Dr. Bernd Romeike für die Unterstützung bei der Anfertigung und Auswertung der histologischen Präparate.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Christian Roth für die zuverlässige und kompetente Betreuung meiner Arbeit. Vielen Dank für Deine praktischen Tipps und wertvollen Anregungen, aber auch für die stets freundschaftliche Zusammenarbeit.

Auch bedanke ich mich herzlich bei meiner Schwiegermutter für das Korrekturlesen und die hilfreichen Verbesserungsvorschläge.

Besonderer Dank gilt meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, durch die ich in die glückliche Position gelangt bin eine Dissertation verfassen zu dürfen und die mich besonders in den letzten Zügen meiner Arbeit durch ständige Ermutigung unterstützt haben.

Ich danke ganz besonders meinem Mann, der mir stets Zuversicht und Antrieb gespendet hat. Vielen Dank auch für Deine praktischen Tipps und die tatkräftige Unterstützung während der Fertigstellung der Arbeit.