

Aus der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/ Saar

Direktor: Prof. Dr. med. Wolfgang Reith

***Die Erprobung eines engmaschig geflochtenen,  
selbstexpandierenden Stents zur Behandlung von intrakraniellen  
Aneurysmen am Kaninchen(modell) sowie die Analyse dessen  
flussdivertierender Eigenschaften.***

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

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2019

vorgelegt von Rabie Abboud

geboren am 17.04.1991

in Beirut/ Libanon



# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	6
<b>Abstrakt</b> .....	8
<b>Abstract</b> .....	10
<b>1. Zusammenfassung</b> .....	12
<b>2. Einleitung</b> .....	16
<b>2.1. Aneurysmen</b> .....	16
<b>2.2. Intrakranielle Aneurysmen</b> .....	17
2.2.1. Epidemiologie.....	17
2.2.2. Ätiologie und Pathogenese.....	18
2.2.2.1. Strukturelle Faktoren.....	18
2.2.2.2. Hämodynamische Faktoren.....	19
2.2.2.3. Prädisponierende Faktoren.....	19
2.2.2.3.1. Erworbene Faktoren.....	19
2.2.2.3.2. Genetische Faktoren.....	20
2.2.3. Lokalisation und Darstellungsformen.....	21
2.2.3.1. Sakkuläre Formen.....	21
2.2.3.2. Fusiforme Formen.....	22
2.2.3.3. Andere Formen.....	23
2.2.3.3.1. Infektionsbedingte Formen.....	23
2.2.3.3.2. Traumatische Formen.....	24
2.2.3.3.3. Paralytische Formen.....	24
2.2.3.3.4. Neoplastische u. strahleninduzierte Formen.....	25

<b>2.3. Radiologische Darstellung von intrakraniellen Aneurysmen</b> .....	25
2.3.1.    Digitale Subtraktionsangiographie (DSA).....	25
2.3.2.    CT-Angiographie (CTA).....	27
2.3.3.    MR-Angiographie (MRA).....	28
<b>2.4. Krankheitsbild der Subarachnoidalblutung (SAB)</b> .....	29
2.4.1.    Definition.....	29
2.4.2.    Epidemiologie.....	29
2.4.3.    Pathophysiologie.....	30
2.4.4.    Symptome und Befunde.....	30
2.4.5.    Diagnostik.....	31
2.4.6.    Komplikationen.....	33
<b>2.5. Therapie von intrakraniellen Aneurysmen</b> .....	34
2.5.1.    Historie der Endovaskulären und Chirurgischen Therapiemöglichkeiten und ihre Unterscheidungsmerkmale...	34
2.5.2.    Chirurgische Therapiemöglichkeit.....	35
2.5.3.    Endovaskuläre Therapiemöglichkeit.....	36
2.5.3.1.    Coiling.....	36
2.5.3.2.    Remodeling Technik.....	38
2.5.3.3.    Flüssige Embolisation .....	39
2.5.3.4.    Aneurysma-Stenting.....	39
2.5.3.4.1. Stent-assistiertes-Coiling.....	40
2.5.3.4.2. Flow Diverter.....	41
2.5.3.4.3. Prototyp-Hybrid aus herkömmlichen Stent und Flow diverter .....	43

<b>2.6. Fragestellung und Zielsetzung</b> .....	43
<b>3. Material und Methode</b> .....	44
<b>3.1. Tiermodel und Vorbereitungen</b> .....	44
<b>3.2. Anästhesie</b> .....	45
<b>3.3. Induktion des Aneurysmas</b> .....	45
<b>3.4. Endovaskuläre Materialien</b> .....	48
3.4.1.    Aufbau und Implantation des Stents.....	48
3.4.2.    Antikoagulation.....	49
<b>3.5. Endovaskuläre Intervention</b> .....	49
<b>3.6. Gruppeneinteilung</b> .....	53
3.6.1.    Kontrollgruppe.....	53
3.6.2.    Gruppe 1 (3-Monatsgruppe).....	53
3.6.3.    Gruppe 2 (6-Monatsgruppe).....	53
<b>3.7. Kontrolluntersuchung und Abschlussangiographie</b> .....	54
<b>3.8. Euthanasie der Tiere</b> .....	54
<b>3.9. Spezifische bildgebende Zusatzuntersuchungen</b> .....	55
<b>3.10. Histologische Nachuntersuchung</b> .....	56
<b>3.11. Statistische Auswertung der Daten</b> .....	57
<b>4. Ergebnisse</b> .....	58
<b>4.1. Größenverteilung der Aneurysmen innerhalb der Gruppen</b> .....	58
4.1.1.    Größenverteilung in der 3-Monatsgruppe.....	58
4.1.2.    Größenverteilung in der 6-Monatsgruppe.....	59

<b>4.2. Angiographische Verschlussrate der Aneurysmen</b> .....	59
4.2.1.    Klassifikation der Verschlussrate.....	59
4.2.2.    Verschlussrate in der 3-Monatsgruppe.....	59
4.2.3.    Verschlussrate in der 6-Monatsgruppe.....	60
4.2.4.    Übersicht der Verschlussraten.....	61
<b>4.3. Offenheitsrate der Stens</b> .....	63
<b>4.4. Offenheitsrate der überstenteten Gefäßabgängen</b> .....	63
<b>4.5. Positionierbarkeit, Sichtbarkeit und Flexibilität</b> .....	63
<b>4.6. Histologische Ergebnisse</b> .....	64
<b>5. Diskussion</b> .....	67
<b>6. Verzeichnisse</b> .....	75
6.1. Abbildungsverzeichnis.....	75
6.2. Tabellenverzeichnis.....	78
6.3. Diagrammverzeichnis.....	78
6.4. Literaturverzeichnis.....	79
<b>7. Publikation und Danksagung</b> .....	88
<b>8. Zu meiner Person</b> .....	89

## Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
ACA	Arteria cerebri anterior
ACE	Arteria carotis externa
ACI	Arteria carotis interna
ASS	Acetylsalicylsäure
CCT	kraniale Computertomographie
CT	Computertomographie
CTA	CT-Angiographie
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
Et al.	Et alteri
F	French
FD	Flow diverter
FRED	Flow Redirection Endoluminal Device
GCS	Glasgow Coma Scale
GDC	Guglielmi-Detachable Coils
h	Stunde
HE	Hämatoxylin-Eosin
i.a.	intraarteriell
i.d.R	in der Regel
I.E	Internationale Einheit
ISAT	International Subarachnoid Aneurysm Trial
ISUIA	International Study of Unrupted Intracranial Aneurysms
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
M.	Musculus
mm	Millimeter
mg	Milligramm
ml	Milliliter

MRA	Magnetresonanzangiographie
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
N.	Nervus
µm	Mikrometer
NaCl	Natriumchlorid
PBS	Phosphate-Buffered-Saline
PED	Pipeline Embolization Device
SAB	Subarachnoidalblutung
SAH	Subarachnoid haemorrhage
s.c	subkutan
sog.	so genannte
SHT	Schädelhirntrauma
Tab.	Tabelle
TOF-MRA	Time-of-flight MRA
U	Unit
V.	Vena



## **Abstrakt**

### **Fragestellung**

Flow Diverter sind aufgrund ihrer Flechtstruktur in der Lage den intraaneurysmalen Blutfluss zu reduzieren, was die Okklusion eines Aneurysmas herbeiführen kann. Allerdings birgt die Konstruktionsweise der Flow diverter - durch einen erhöhtem intraluminalen Fremdmaterialanteil - ein erhöhtes Risiko für thrombembolische Komplikationen und Verschlüssen von Seitenästen.

Ziel dieser Arbeit war die tierexperimentelle Erprobung eines neuentwickelten, sich selbstexpandierenden Stents zur Behandlung von zerebralen Aneurysmen. Dieser engmaschig geflochtene Stent ist bezugnehmend auf die Porosität und Maschenzahl als Hybridkonstrukt konstruiert, er steht somit zwischen herkömmlichen Stents und einem Flow diverter. Durch seinen Aufbau soll er einen erfolgreichen flussdivertierenden Effekt ermöglichen und weniger risikohaft Intrakranielle Aneurysmen verschließen basierend auf die Wirkungsweise von handelsüblichen FD.

### **Material und Methoden**

Für die Versuchsreihe wurden insgesamt an 10 Kaninchen je ein Aneurysma durch Ligation der rechten A. carotis induziert und anschließend mittels Stentangioplastie der A. subclavia versorgt. Um einen späteren Kontrollabgleich zu ermöglichen, wurde jeweils ein weiterer Stent an den Gefäßabgängen der Aorta abdominalis implantiert. Darüberhinaus wurde jeder Versuchsgruppe jeweils ein weiteres Tier zur Verfügung gestellt, welches zusätzlich zum oben genannten Prozedere mittels Coils versorgt wurde. Während des kompletten Untersuchungszeitraumes erhielten die Tiere eine doppelte Antikuagulation bestehend aus Plavix (Clopidogrel) und ASS (Acetylsalicylsäure), um das Risiko möglicher Gefäßstenosen oder thrombembolischer Komplikationen so gering wie möglich zu halten. Die angiographischen Kontrollaufnahmen erfolgten jeweils nach drei (n=5) und sechs (n=5) Monaten und wurden anhand der 5-Punkte-Skale nach Kamran bewertet. Im Anschluss wurden unsere erprobten Stents samt Aneurysmen reseziert und histologisch analysiert.

## **Ergebnisse**

Während der Testung konnten alle Stents ohne größere Schwierigkeiten an den jeweiligen Stellen platziert werden. Auch die notwendigen Neupositionierungen während der Implantation waren unter Sichthilfe der aus Gold bestehenden distalen und proximalen Röntgenmarker nach fast vollständiger Entfaltung zu jeder Zeit möglich.

Bei der Auswertung der behandelten Aneurysmen, die ausschließlich mittels Stent versorgt worden waren, konnten die Grade I (<50%) und II (>50%) in 9 (90%) und 1 (10%) von 10 Aneurysmen festgestellt werden, was auf eine aneurysmale Reduktion von 42,1% ( $p=.02$ ) nach 6 Monaten hinweist also eine inkomplette Aneurysma-Okklusion. Die zwei Kontrolltiere, welche einem zusätzlichen Coiling unterzogen worden waren und aus der Erkenntnis alter Versuchsreihen einen 100%igen Verschluss garantierten, wurden in der Verteilung der Okklusionsraten nicht mitberücksichtigt.

Es wurden keine Fälle von Zweigarterienverschlüssen oder Stentthrombosen beobachtet. Eine vollständige Endothelialisierung mit geringer Neointimahyperplasie wurde in allen Stents beobachtet, wobei die mittlere Neointimahyperplasie in der A. subclavia signifikant höher war als in der Bauchaorta.

Zusätzlich konnten diese Neointimahyperplasien mittels Mikro-CTs genauer untersucht werden und dadurch mögliche Gefäßstenosen, Zweigarterien-Durchgängigkeit und Überstentung von Gefäßabgängen besser dargestellt werden. Überstentete Gefäßabgänge der A. subclavia als auch der Aorta Abdominalis zeigten über dem gesamten Zeitraum eine uneingeschränkte Durchgängigkeit. Sowohl in der 3-Monatsgruppe als auch innerhalb der 6-Monatsgruppe konnte nur bei den Kontrollexemplaren eine vollständige Okklusion des Aneurysmas nachgewiesen werden.

## **Schlussfolgerung**

Dieser neuentwickelte engmaschigen Stent zeigte in der Versuchsreihe keine ausreichende Strömungsumleitung nach Implantation, so dass ein adäquater Aneurysmaverschluss nicht sicher gewährleistet werden kann. Die Ergebnisse beider Untersuchungsgruppen weisen zwar tendenziell auf das gewünschte Therapieziel hin, jedoch sind hierfür noch einige Verbesserungen notwendig, besonders im Bezug auf das Maschen-Poren-Verhältnis. Für eine erfolgreiche Behandlung von Weithals-Aneurysmen sollte derzeit daher weiterhin auf die Kombination des Stent-assistierten Coilings zurückgegriffen werden.

## **Abstract**

### **Introduction**

Based on the weave structures of Flow diverters, which is characterized by a lower porosity compared to normal stents, Flow diverters can reduce the intra-aneurysmal blood flow. Thus, occlusion of the aneurysm can be effected. However, the flow diverter design, with an increased intraluminal foreign material content, can increase the risk of thromboembolic complications and occlusions of side branches. The aim of this work was the animal experimental testing of a newly developed, self-expanding stent for the treatment of cerebral aneurysms. This closely braided stent, which is intended to be a hybrid construct between a normal stent and a conventional flow diverter in terms of porosity and mesh, is designed to treat intracranial aneurysms successfully and with lower risk by working on the model of a commercial FDs and their flow diverting effect.

### **Methods**

For this test series, we induced by ligation of the right carotid artery an artificial aneurysm on 10 rabbits. Subsequently, these aneurysms were treated using our prototype stent in the subclavian artery. To enable a later control reconciliation, another stent was implanted at the vascular branches of the abdominal aorta. Moreover, each experimental group was provided with one additional animal, which was supplied with coils in addition to the above-mentioned procedure. Over the entire period, the animals were given double anticoagulation consisting of Plavix (clopidogrel) and ASA (acetylsalicylic acid) to minimize the risk of possible vascular stenosis or thromboembolic complications. The angiographic control photographs were taken after three ( $n = 5$ ) and six ( $n = 5$ ) months and were evaluated based on the Kamran 5-point-scale. At least, the prototypes and the aneurysms were resected and histologically analyzed.

### **Results**

During the testing, all stents could be placed in the respective places without any difficulty. Any necessary repositioning during the implantation was also at all times and after almost complete development under the visual aid of the distal and proximal X-ray markers, which are made of gold, possible. In the evaluation of the treated aneurysms,

which were exclusively treated with a stent, the grades I (<50%) and II (> 50%) could be detected in 9 (90%) and 1 (10%) of 10 aneurysms, which speaks for an aneurysmal reduction of 42.1% after 6 months. This is an indication of incomplete aneurysm occlusion. The two control animals which had got additional coiling were not included in the distribution of occlusion rates. No cases of branch artery occlusion or stent thrombosis have been observed. In all stents, a complete endothelialization with a low neointimal hyperplasia could be observed. The mean neointimal hyperplasia being significantly higher in the subclavian artery than in the abdominal aorta. Also, neointimal hyperplasia could be examined more closely using micro-CTs. Thus, it was possible to draw better conclusions about possible vascular stenosis, branch arterial patency and overstimulation of vascular branches. Overstated vessel exudates of the subclavian artery and abdominal aorta showed unrestricted patency throughout the test period. Both in the 3-month group and within the 6-month group, only the control group was able to show a complete occlusion of the aneurysm.

## **Conclusion**

The test series of this newly developed narrow-meshed stent did not show a sufficient flow diversion after stent implantation so that an adequate aneurysmal closure can not be ensured with certainty. Although the studies of both groups show a tendency in the desired direction. There are still some improvements in terms of the mesh-pore ratio necessary. For the successful treatment of wide-necked aneurysms, the combination of stent-assisted coiling should therefore continue to be used at present.

## 1. Zusammenfassung

Ein schlagartig einsetzender „Vernichtungskopfschmerz“ ist das Leitsymptom der Subarachnoidalblutung (SAB). Dieses durch eine hohe Morbidität und Mortalität gekennzeichnete Krankheitsbild ist die gefährlichste Form der intrakraniellen Blutungen und kann Menschen jeder Altersgruppe betreffen. Die häufigste Ursache für die Entstehung einer SAB ist die Ruptur eines intrakraniellen arteriellen Aneurysmas, welches mit einer Blutung in den Liquor gefüllten Subarachnoidalraum einhergehen kann. Meist treten solche Gefäßaussackungen im Gefäßgeflecht des vorderen Circulus arteriosus willisii auf, der durch seine anatomischen Gegebenheiten zu Ausstülpung seiner Gefäßwandschichten prädisponiert ist. Obwohl statistisch betrachtet die Mehrheit der Aneurysmarupturen auf körperliche Anstrengung zurückzuführen ist, können diese auch ganz spontan in Ruhe und ohne vorherige Belastung oder Traumata auftreten. Bedeutend hierbei ist die klinische Erscheinungsform, die sich vom klassischen Vernichtungskopfschmerz und Meningismus bis hin zur symptomärmeren Klinik wie einer Vigilanzminderung erstrecken kann. Letzteres prägt dabei die Gefahr, dass eine solche symptomärmere SAB nicht unmittelbar diagnostiziert wird. Auch wenn innerhalb der letzten Jahre durch modernere Therapiemöglichkeiten oder diagnostischen Verfahren wie bspw. dem CCT die Anzahl der Fehldiagnosen von SABs verringert werden und somit auch die Letalität deutlich gesenkt werden konnte, so ist statistische Häufigkeit für das Eintreten dieses Krankheitsbildes gleichgeblieben.

Aufgrund des schwerwiegenden Verlaufs und der hohen Mortalitätsrate der SAB, sollten alle rupturgefährdeten Aneurysmen sorgfältig untersucht und individuell nach einer Gefahrenanalyse therapeutisch versorgt werden. Hierfür stehen mittlerweile neben der altbewährten neurochirurgischen Clipping-Methode mehrere minimal invasive endovaskuläre Therapieoptionen zur Verfügung, die einen neurochirurgischen Eingriff überflüssig machen. Die Wirksamkeit dieser endovaskulären Verfahren konnte in den letzten Jahren durch groß angelegte Studien, wie beispielsweise der langjährigen ISAT- (International subarachnoid aneurysm trail), ISUIA- (International study of unruptured intracranial aneurysms) oder der BART-Studie (Barrow ruptured aneurysm trail) klinisch bekräftigt werden und so neue Anreize für Weiterentwicklung dieser Verfahren geben. Zu diesen minimalinvasiven Behandlungsmöglichkeiten zählt unter anderem das Einbringen von Platinspiralen, den sogenannten Coils, sowie verschiedene Stent-Systeme die sich ebenso für die Behandlung von intrakraniellen Aneurysmen bewähren konnten. Nichtsdestotrotz stoßen auch diese neueren Verfahren bei einigen Aneurysmaformen an ihre Grenzen. Um zukünftig die Rate der Behandlungserfolge steigern zu können, d.h.

Aneurysmen jeglicher Art und Größe erfolgreicher zu therapieren ist die Weiterentwicklungen der verschiedenen Stentssysteme von essentieller Bedeutung.

Zu den neueren Systemen zählen auch die sogenannten Flow Diverter (FD), bei denen es sich um engmaschig geflochtenen Stents handelt. Diese Stents überdecken den Hals der Gefäßaussackungen und leiten den Blutstrom an der Gefäßlücke vorbei. Durch die neugeschaffenen Blutflussverhältnisse kann eine weitere Größenzunahme des Aneurysmas verhindert werden und zusätzlich durch eine stasebedingte Thrombus-Bildung innerhalb der Gefäßaussackungen selbst ein Verschluss des Aneurysmas herbeigeführt werden. Trotz der guten klinischen Resultate, die mittels FD erzielt werden, so müssen auch die möglichen Nachteile dieser Behandlungsoption erwähnt werden. Hierzu zählt z.B. neben der Ausbildung einer Stentstenose auch der Verschluss von überstenteten Gefäßabgängen, die sich klinisch in Form einer Ischämie-Symptomatik präsentieren können. Ein weiteres therapeutisches Problem liegt bei der Therapie Vorliegen von komplizierten Aneurysmen, wie bspw. die breitbasigen oder Riesenaneurysmen, die mittels einfachen Stents nicht vollständig umschlossen werden können und deshalb keine ausreichende Flussumleitung erzielt werden kann. Als mögliche Therapie dieser problematischen Aneurysmaformen hat sich in den letzten Jahren das Stent-assistierte Coiling durchsetzen können. Die verbesserte Okklusionsfähigkeit wird hierbei durch die Kombination zweier Therapieansätze erzielt. Auf der anderen Seite jedoch müssen auch die Komplikationsrisiken beider Verfahren in Kauf genommen werden. Hierzu zählen bspw. die oben erwähnte Stentthrombose und auch eine Aneurysmaruptur, welche sich während des Coilings ereignen kann. Aus diesem Grund ist man gegenwärtig auf der Suche nach einem neueren fremdmaterialärmeren Stentssystem, welches ohne zusätzlichem Coiling einen Aneurysmaverschluss garantieren kann und dabei die Offenheit von überstenteten Gefäßabgängen nicht behindert.

Bezugnehmend auf diesen therapeutischen Grundgedanken war das Ziel der hier durchgeführten Versuchsreihe die tierexperimentelle Erprobung eines neuentwickelten, sich selbstentfaltenden und engmaschig geflochtenen Stents, der in Hinsicht auf die Porosität, ein Hybrid zwischen einem herkömmlichen Stent und einem Flow Diverter darstellen soll. Während des Projekts trug der Stent deshalb den Namen „Flow Diverter light“. Diese Stent-Konstruktion unterscheidet sich gegenüber dem bisherigen FD durch ihre reduzierte Anzahl an Stentstreben, sodass man hier nicht mehr von einem derzeit gängigen FD sprechen darf. Auf der anderen Seite ist die Anzahl an Stentstreben jedoch so hoch, dass man diesen Prototyp auch nicht als herkömmlichen Stent kategorisieren kann. Aus der Veränderung resultiert ein Hybrid beider Systeme, das durch diesen

Aufbau eine erhöhter Porendichte aufweist. Die Vorteile beider Systeme können so vereint werden. Das heißt, durch diesen Zwischenweg kann die Flexibilität der herkömmlichen Stents beibehalten werden und die Maschenzahl im Bezug zu FD so weit reduziert werden, dass gerade noch eine ausreichende Flussumleitung für eine erfolgreiche Aneurysma-Okklusion garantieren werden kann.

Das hierfür verwendetet Tiermodell hat sich in der Erprobung vergangener Experimentreihen durch gute Anwendbarkeit und Reproduzierbarkeit bewähren können. Dabei wurde an 10 + 2 Laborkaninchen der „New Zealand White Rabbits“-Rasse durch die Applikation von Elastase-Enzym innerhalb der rechten Arteria carotis communis ein Aneurysma induziert. Es wurde im Anschluss wurde nach einer Beobachtungszeit von 3 Wochen mittels des neuentwickelten Stent-Prototyps behandelt und nach Ablauf der zuvor bestimmten Zeitspanne angiographisch sowie histologisch untersucht. Hierbei wurde ein besonderes Augenmerk auf die Verschlussraten der behandelten Aneurysmen jeweils nach 3 Monaten, sowie nach 6 Monaten gelegt. Ein weiteres Beobachtungsmerkmal lag auf der Offenheitsrate der überstenteten Gefäßabgängen und der Ausbildung der Neointima entlang des Stents, die eine Einengung und somit eine Durchflusssteigerung durch die dabei entstandene Stenose verursachen können. Als Vorbereitung für Aneurysma-Induktion mussten die Tiere ausreichend narkotisiert, sowie das Präparationsgebiet am lateralen Hals sorgfältig vom Tierfell freigelegt werden, ohne dabei dem Tier zu schaden. Im Anschluss konnte nach steriler Abdeckung die Arteria carotis communis auf der rechten Seite chirurgisch herausgehoben und retrograd angeschleust werden, um anschließend mithilfe eines 3F-Ballonkatheter weiter distal im Bereich des Truncus brachiocephalicus abgedichtet zu werden zu können. Über einen Mikrokatheter konnte dann das für die Aneurysma-Induktion notwendige Elastase-Enzym, ungefähr 100U eingebracht werden und für eine Einwirkungszeit von 20-25 Minuten belassen werden. Nach dieser Zeit konnten alle Fremdmaterialien wieder entfernt werden. Die präparierte Arterie konnte anschließend unterbunden und alle Wunden wieder verschlossen werden. Innerhalb einer Warteperiode von 3 Wochen, konnte der von uns manipulierte Gefäßstumpf die Gestalt eines Aneurysmas annehmen und seine Form festigen. Erst nach dieser Wartezeit konnten die Stent-Modelle implantiert werden. Ein geeigneter Zugang für diese Stentangioplastie bei den Tieren ist die Arteria femoralis, über der man unter Verwendung einer retrograd eingeführten 3F-Schleuse sehr leicht einen Mikrokatheter einführen kann. Mithilfe dieses Katheters ist die Positionierung des Stents ohne weiteres möglich. Die höhere Anzahl an Stentstreben stellte im Bezug auf eine Repositionierung kein Hindernis dar. Der Stent konnte stets durch Zurückziehen, auch nach fast vollständiger Entfaltung, ohne weitere Probleme replaziert werden, bis eine optimale Position erreicht werden konnte. Je Tier wurde

jeweils ein Stent unterhalb des induzierten Aneurysmas platziert, sowie ein weiter Stent innerhalb der Aorta abdominales, um einen späteren Kontrollabgleich und eine Beurteilung der Offenheitsrate von überstenteten Gefäßabgängen gewährleisten zu können.

Insgesamt konnten 18 Stents an 10 + 2 Kaninchen problemlos implantiert werden. Lediglich eins der zusätzlichen zwei Kaninchen (Coiling-Exemplar) starb im Verlauf der Explantation aufgrund einer Kontrastmittelüberdosierung. Alle Tiere erhielten 2 Wochen vor, sowie während der kompletten Experimentreihe eine in dem Trinkwasser beigefügte doppelte Antikoagulation bestehend aus ASS (Acetylsalicylsäure 10mg/kg) und Plavix (Clopidogrel 10mg/kg). Die angiographische Kontrolle samt Explantation erfolgte innerhalb der Kurzzeitgruppe, d.h. nach drei Monaten, sowie nach sechs Monaten innerhalb der Langzeitgruppe. Hierfür wurde die linke Arteria carotis communis chirurgisch exponiert und retrograd angeschleust, um durch eine arterielle Kontrastmittelgabe die bestmöglichen Röntgenaufnahmen zu erreichen. Durch den herbeigeführten Verlust der zweiten Carotis-Arterie waren die Kaninchen nicht lebensfähig, sodass sie im Anschluss ordnungsgemäß euthanisiert werden mussten. Die eingesetzten Modelle konnten explantiert werden. In beiden Gruppen wurden einige Modelle zusätzlich vor der histologischen Schnittbilddiagnostik mittels Mikro-CT und Mikro-MRT untersucht.

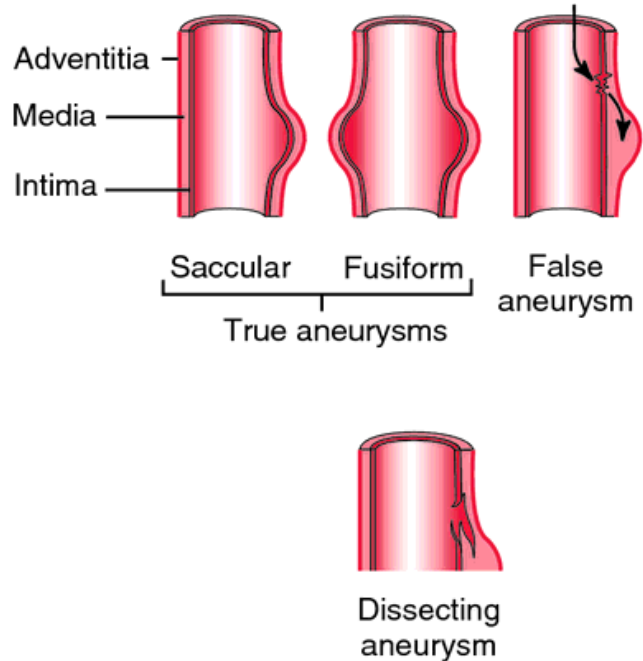
Das von uns in der Untersuchungsreihe induzierte Aneurysma zeigt in vielerlei Hinsicht Ähnlichkeiten zu den menschlichen intrakraniellen Aneurysmen, sodass ein Großteil der Ergebnisse auf dem Menschen projiziert werden kann. Absicht dieser in-vivo-Studie war es, diese Konstruktion als Strömungsumlenker ohne die Verwendung von Coils zu bewerten. Neben der Aneurysma-Okklusionsrate wurden auch der Grad und das Ausmaß der neointimalen Bildung sowie die Durchgängigkeitsrate der bedeckten Zweig-Arterien in der Arteria subclavia sowie der Aorta abdominalis untersucht. Entgegen unserer Annahme zeigte die Versuchsreihe des „Flow diverter light“ keine ausreichende Strömungsunterbrechung nach Stentimplantation. Eine optimale Aneurysma-Okklusion konnte bei diesen Weithals-Aneurysmen auch nach sechs Monaten nicht ausreichend erzielt werden, sodass dieser Hybrid-Prototyp zur alleinigen Behandlung von intrakraniellen Aneurysmen vorerst nicht geeignet ist. Lediglich bei den zwei zusätzlichen Kaninchen, welche zusätzlich dem Coiling unterzogen worden sind, konnte ein vollständiger Verschluss des Aneurysmas beobachtet werden. Um eine bessere Okklusion zu erzielen sollte deshalb weiterhin auf das Stent-assistierte Coiling zurückgegriffen werden, was immer noch die Methode der Wahl bei der Behandlung dieses Krankheitsbildes darstellt.



## 2. Einleitung

### 2.1. Aneurysmen

Ein Aneurysma (aus dem griechischem ἀνεύρυσμα, "Aufweitung" oder "Expansion") beschreibt eine beulenförmige bzw. ballonförmige, mit Blut gefüllte Aussackung eines Gefäßes, welches prinzipiell an jeder Gefäßwand entstehen kann. Es kann sowohl in Arterien als auch in Venen vorhanden sein, wobei der Fokus aufgrund der höheren Druckbedingungen im arteriellen Gefäßsystem liegt (44).



Aneurysmen werden entsprechend ihrer Form und Lokalisation im betroffenen Gefäß klassifiziert und werden zunächst grob in wahre Aneurysmen „Aneurysma verum“ und in falsche Aneurysmen „Aneurysma spurium/ falsum“ unterteilt. Hierbei beschreibt ein wahres Aneurysma eine Aussackung aller drei Gefäßwandschichten, nämlich Intima, Media und Adventitia. Diese wahren Aneurysmen sind größtenteils atherosklerotischen Ursprungs, können jedoch auch angeboren oder erworben sein (44).

**Abbildung 1:** Graphische Darstellung der Aneurysma-Klassifikationen.

Quelle: <https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/false+aneurysm>

Ein falsches Aneurysma, auch Pseudoaneurysma genannt, beschreibt dagegen einen Hohlraum zwischen nur zwei Schichten der Gefäßwand. Diese Pseudoaneurysmen entstehen am häufigsten traumatabedingt bspw. in Folge einer Gefäßpunktion und sie können Ursache einer Dissektion sein. Kleinere Pseudoaneurysmen verschließen sich jedoch selbstständig im Laufe der Zeit durch die Bildung eines Blutgerinnsels (44).

## **2.2. Intrakranielle Aneurysmen**

Neben den häufig auftretenden Aneurysmen der Aorta, der Milz oder die der Herzkranzgefäße, haben die intrakraniellen Aneurysmen aufgrund ihrer Lokalisation und der klinischen Symptomatik, einschließlich der Komplikationen, die sie verursachen können, einen besonderen Stellenwert.

Diese meist erworbenen, aber auch in vielen Fällen schon angeborenen Aneurysmen sind meistens an den Gefäßabgängen des vorderen Circulus arteriosus Willisii lokalisiert. Diese Gefäßbereiche stellen aufgrund ihrer Beschaffenheit eine physiologische Schwachstelle dar und prädisponiert dadurch für die Entstehung einer solchen Gefäßausstülpung (20).

Ob ein Aneurysma schließlich symptomatisch wird hängt letztendlich von der Lokalisation sowie der Größe des Aneurysmas ab. Dabei steigt mit der Aneurysmagröße und das Risiko einer Ruptur, mit nachfolgend schwerer Blutung und deren Komplikationen (59,90,94).

Zu dem können größere aneurysmale Volumenzunahmen, wie man sie bei den s.g. Riesenaneurysmen findet, durch Überlagerung, Einengung oder Verdrängung der benachbarten Strukturen neurologische Symptomen wie bspw. eine Ischämie-Symptomatik in Form einer Lähmungserscheinung verursachen (50). Am wichtigsten ist hierbei das Krankheitsbild der Subarachnoidalblutung (SAB), das bei einer Aneurysma-Ruptur entsteht. Plötzlich stark auftretende Kopfschmerzen, die als Vernichtungsschmerz bezeichnet werden, bilden dabei das Leitsymptom dieser Blutung, die durch eine hohe Mortalitätsrate begleitet wird (20).

### **2.2.1. Epidemiologie**

Grundsätzlich sind intrakranielle Aneurysmen beim Menschen häufige Anomalien des Gehirns und in jeder Bevölkerungsschicht zu finden, kommen aber auch Tieren vor In unrupturierter Form, im englischem kurz abgekürzt durch UIA, sind sie bei etwa 2-3% der Bevölkerung aufzufinden (60,64). Hierbei kann sowohl die Prävalenz als auch die Inzidenz, abhängig von der ethnischen Zugehörigkeit der untersuchten Gruppe, kleineren Schwankungen unterliegen. Eine weitere Ursache für diese Schwankungen könnte auch auf die Sensitivität des verwendeten Screening-Verfahrens zurück geführt werden (88,94).

Die meisten Aneurysmen sind jedoch Zufallsbefunde, da sie in der Regel asymptomatisch verlaufen und dadurch meist eine gute Prognose haben. Nichtsdestotrotz müssen bei deren Bekanntwerden auch die benignen Formen aufgrund des vorhandenen Ruptur-Risikos und der Gefahr einer Einblutung in den Subarachnoidalraum sorgfältig untersucht und evaluiert werden. Diese Aufgabe der Risikoabschätzung ist die Hauptfunktion des UIA-Managements. Hierdurch wird versucht, sowohl die Anzahl der Komplikationen als auch Morbidität-, und Mortalitätszahlen so niedrig wie möglich zu halten (60).

### **2.2.2. Ätiologie und Pathogenese**

Bis heute ist Pathologie zerebraler Aneurysmen nicht vollständig geklärt und weiterhin Gegenstand der Forschung. In den letzten Jahren konnten viele prädisponierende Faktoren ermittelt werden, die durchaus eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Aneurysmen spielen.

Neben den endogenen Faktoren, wie dem arteriellen Hypertonus, atherosklerotische Ablagerungen oder einer Gewebeschwäche der Blutgefäße, können auch exogene Faktoren an der Pathogenese maßgeblich beteiligt sein (20). Zu diesen zählen u.a. Noxen wie beispielsweise Alkohol, Tabakabusus oder Amphetamine, die einen Aneurysma-Zuwachs primär durch die Noxe selbst, sowie sekundär durch Folgeerkrankungen wie bspw. Arteriosklerose fördern. Diese Einflüsse können zur Entstehung eines Aneurysmas beitragen und steigern darüber hinaus das Risiko der Aneurysmaruptur (40).

#### **2.2.2.1. Strukturelle Faktoren**

Der Aufbau der arteriellen Gefäßwand spielt in der Aneurysmapathogenese eine maßgebliche Rolle. Strukturelle Schwachstellen in den einzelnen Gefäßwandschichten, bestehend aus Intima, Media und Adventitia, werden durch endogene Einflüsse wie bspw. die arterielle Hypertonie oder arteriosklerotischen Ablagerungen so lange überstrapaziert, bis sie den pathologischen Druckverhältnissen nachgeben müssen. Am Ort mit dem geringsten Widerstand kommt es anschließend zu einer Ausstülpung der inneren Gefäßwandteile.

Zu diesen „Orten des geringsten Widerstandes“ zählen arterielle Gefäßabgänge und Gefäßaufzweigungen wie bspw. der Ramus communicans anterior des Circulus

Arteriosus Willisii. Hier findet sich eine prominente physiologische Schwachstelle im kranialen Versorgungsgebiet, die oft zur Ausbildung eines intrakraniellen Aneurysmas prädisponiert ist (20,94).

#### **2.2.2.2. Häodynamische Faktoren**

Strukturelle Gefäßwandschwächen, wie bspw. die des oben erwähnten Circulus arteriosus willisii, neigen i.d.R. nur dann zu rupturieren, wenn sie pathologisch häodynamischen Einflüssen wie dem arteriellen Hypertonus ausgesetzt sind. Durch zu hohe arterielle Blutdrücke entstehen bevorzugt an solchen Gefäßabzweigungen starke Turbulenzen innerhalb des Blutgefäßes, welche durch die unzureichende Dehnungsfähigkeit des Gefäßes zu einer unmittelbaren Überspannung der Gefäßwand führen.

Zugleich müssen solche Turbulenzen nicht unmittelbar an den Gefäßabzweigungen entstehen, um einen negativen häodynamischen Einfluss auszuüben. Auch Turbulenzen in weiter entfernten proximalen Gefäßanteilen können durch die Entwicklung eines axialwirkenden Drucks indirekt manipulativ an der Abzweigung wirken (22). Derartige Drücke fördern die Schädigung der Lamina elastica interna und steigern somit das Risiko der Aneurysmabildung. Gerade im hohem Alter, in dem die Lamina elastica Interna nicht mehr die notwendige Regenerationsfähigkeit besitzt, um diesen häodynamischen Stressoren stand zu halten, ist dieser Faktor als sehr bedeutend zu werten (9).

Der arterielle Bluthochdruck spielt für die Entstehung der intrakraniellen Aneurysmen somit in mehrerer Hinsicht eine große Rolle und zeigt mit steigenden Werten eine signifikantes Risiko (85).

#### **2.2.2.3. Prädisponierende Faktoren**

Neben den oben beschriebenen häodynamischen Faktoren, sind hier zusätzlich zwei Einflüsse zu nennen, die bei der Diagnostik stets mit einbezogen werden sollten: die erworbenen und genetischen Faktoren

##### **2.2.2.3.1. Erworbene Faktoren**

Zu den erworbenen Faktoren zählt man alle die für das Aneurysma prädisponierenden Pathologien, die nicht von Geburt an vorhanden sind. Hierzu gehören insbesondere solche aus dem Formenkreis des „Metabolischen Syndroms“. Beispielsweise sind die erworbenen Formen des o.g. arteriellen Hypertonus sowie alle altersbedingten

arteriosklerotischen Gefäßwandveränderungen direkte hämodynamische Einflussgrößen. Von besonderer Bedeutung ist dabei der langsame, jedoch kontinuierlich voranschreitende Verlauf einer Schädigung. Durch die Folgereaktionen des Metabolischen Syndroms kommt es zu lokalen Stenosierungen des Gefäßlumens, was zu einem Elastizitätsverlust des Gefäßes und so zu einer Zerstörung der Lamina elastica interna führt. Je weiter die Zerstörung voranschreitet, desto eher prädisponiert das Gefäß an dieser Stelle nachzugeben. Danach ist es eine zeitliche Frage bis die Gefäßwand dem intraluminalen Druck nicht mehr gewachsen ist und es zu einer Dilatation der Gefäßwand kommt (5).

Ebenso werden Noxen durch Umwelteinflüsse und exogen zugeführte Substanzen, wie Rauchen, Alkohol, Drogen und auch einige Medikamente zu den exogenen Faktoren gezählt (10,40). Sowohl diese genannten Schadstoffe als auch das bereits erwähnt „Metabolischen Syndrom“ sind, das konnte wissenschaftlich belegt werden, Folgen eines hohen Lebensstandards. Sie haben eine wesentliche Mitwirkung bei der Entstehung dieses Krankheitsbildes (33,40).

#### **2.2.2.3.2. Genetische Faktoren**

Der Einfluss genetischer Faktoren auf die Ausbildung intrakranieller Aneurysmen konnte in mehreren Studien bestätigt werden. So ist unter Berücksichtigung der ethnischen Zugehörigkeit ein klarer Zusammenhang zwischen einer positiven Familienanamnese und der Wahrscheinlichkeit, ein Aneurysmen zu entwickeln (77).

Darüberhinaus ist in neuerer Zeit durch die Entdeckung prädisponierender Gensequenzen im Erbgut von Erkrankten die Möglichkeit gegeben, durch Genanalysen exakte Vorhersagen über die Wahrscheinlichkeit einer Aneurysmabildung bei solchen Genträgern zu machen (7).

Prominente Beispiele solcher Gendefekte, die mit einer familiären Häufung von Aneurysmen einhergehen, wären bspw. das Marfan-Syndrom oder das Ehlers-Danlos-Syndrom. Diese Krankheitsbilder sind erblich bedingte Bindegewebserkrankungen und fördern die Entstehung von Aneurysmen im ganzen Körper. Denn durch einen Defekt in der Kollagenbiosynthese sind die Gefäße bei diesen Erkrankten elastischer und neigen daher eher zu Gefäßausstülpungen als normale, gesunde Gefäße. Zusammenfassend stellt also die Genetik einen wichtigen Prognosefaktor in der Häufigkeitsverteilung von

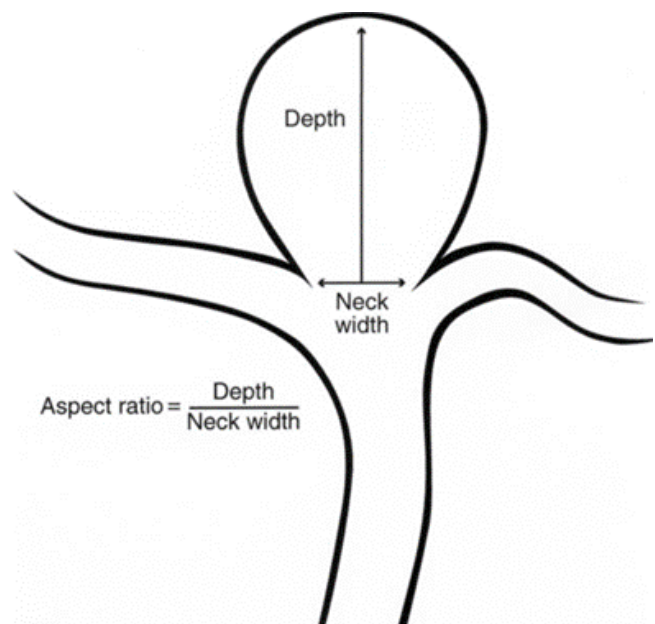
Aneurysmen und derer Komplikationen dar und darf bei familiärer Vorbelastung in der Ursachensuche nicht vernachlässigt werden (79).

### 2.2.3. Lokalisation und Darstellungsformen

Für die allgemeine Aneurysma-Therapie ist die Einteilung der Aneurysmen in verschiedene Untergruppen wichtig. Dabei wird in Abhängigkeit von der Beschaffenheit und der Lokalisation der Aneurysmen, zwischen einem Aneurysma verum oder einem Aneurysma spurium unterschieden. Weiterhin stellt die Darstellungsform des Aneurysmas für die Therapiewahl einen besonderen Stellenwert dar. Die zwei häufigsten Formen sind hierbei sakkulären und die fusiformen Ausprägungsformen.

#### 2.2.3.1. Sakkuläre Formen

Den größten Teil der intrakraniellen Aneurysmen bilden die sog. sakkulären Aneurysmen. Diese sind, wie der Name schon sagt, von ihrer Darstellung her sackförmig aufgebaut und ihrer Pathogenese liegt häufig hämodynamischer Pathologie zugrunde (23). Bevorzugt bildet sich diese Aneurysmen an Gefäßabzweigungen, dort wo die Gefäßwand am schwächsten ist.



Wichtig für die diagnostische Klassifikation und der Therapieauswahl, d.h. also auch für die Auswertung der beschriebenen Experimente ist hierbei der aneurysmatragende Hals der Ausstülpung.

**Abbildung 2:** Graphische Darstellung eines sakkulären Aneurysmas mit den eingezeichneten Skalierungen der Höhe (Depth) sowie des Halses (Neck width).

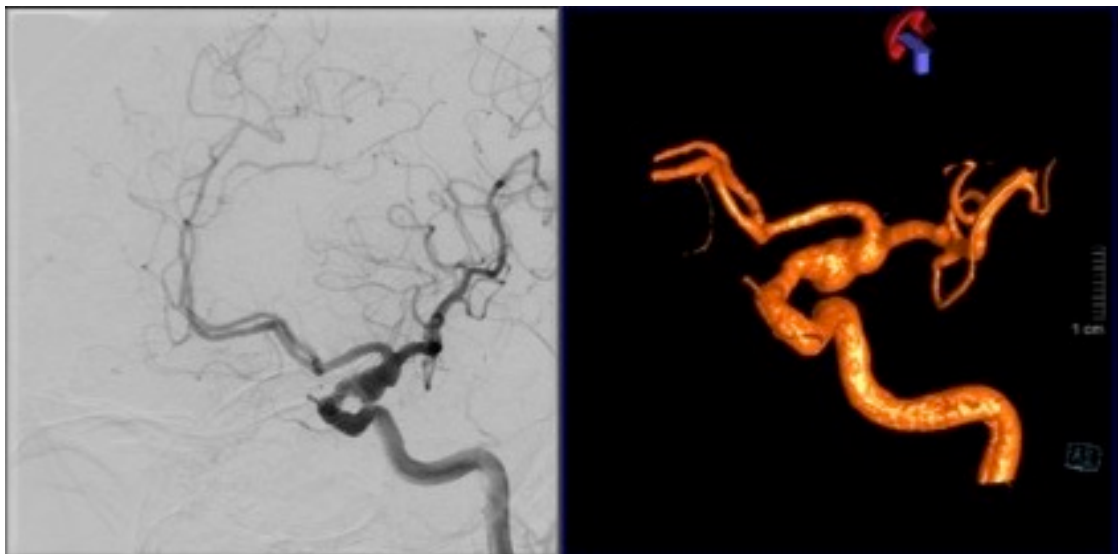
Quelle: *Neurosurg Focus*. 2004; 17(5) American Association of Neurological Surgeons

Dieser sog. Hals, also der Abgang des Aneurysmas vom Trägergefäß, sowie die Breite und Höhe (Fundus und Dom) des Aneurysmas, können angiographisch gemessen werden, wodurch man die Größe und das Volumen ermitteln kann.

Des Weiteren kann anhand der Aneurysma-Größe eine weitere Unterteilung gemacht werden. So spricht man bei einer Größe kleiner 10 mm von einem kleinen Aneurysma und bei einem Durchmesser ab 25 mm von einem Riesen-Aneurysma (50).

### 2.2.3.2. Fusiforme Formen

Ganz anders in ihrer Erscheinung sind die fusiformen Aneurysmen. Dies sind im Vergleich zu den sackförmigen Aneurysmen, längsgewundene dilatierte Arterienwandaussackungen, die ohne einen Hals längs entlang der betroffenen Arterie verlaufen. Diese Variante zeigt eine ähnliche Häufigkeitsverteilung im Bezug auf Inzidenz und Prävalenz wie die sakkulären Formen. Sie können gleichermaßen Männer und Frauen betreffen, sowie erworben als auch angeboren oder iatrogen Pathogenese sein. Von besonderer Bedeutung bei dieser Aneurysma-Gattung sind die erworbenen Faktoren, die insbesondere auf Arteriosklerose und arterielle Hypertonie zurückzuführen sind.



**Abbildung 3:** DSA-Aufnahme eines fusiformen Aneurysmas mit der dazugehörigen 3-D-Rekonstruktion.

*Quelle: Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, August 2018.*

Durch die darauf zurückzuführenden pathophysiologischen Umbauprozesse mit Mikro- und Makroangiopathie, ist hier neben der aneurysmalen Ausbildung stets von einer Schädigung des kompletten Gefäßsystems auszugehen (20). Die Aussackung bildet sich in diesem Fall nicht am Ort des geringsten Widerstandes, sondern entlang des schwächsten Gefäßabschnittes und kann sich ausgehend von diesem weiter ausdehnen.

Primär kommt es so zu einem intimalen Einreißen der Gefäßwand, aus der sich eine Dissektion entwickeln kann und durch weitere Degenerationsvorgänge sich letztendlich das

längsgewundene Aneurysma ausbilden kann. Die Arteria vertebralis, basilaris und die Arteria carotis interna sind dabei die häufigsten intrakraniellen Lokalisationsorte für diese Aneurysmaform (80). Aufgrund des fehlenden Halses und der längsgewundenen Ausrichtung dieser Aussackung erweist sich hier eine Endovaskuläre Intervention häufig schwieriger als bei den sakkulären Formen.

### **2.2.3.3. Andere Formen**

#### **2.2.3.3.1. Infektionsbedingte Formen**

Eine weitere Untergruppe von Aneurysmen sind die seltenen infektionsbedingten Aneurysmen. Diese raren Aneurysmen sind größtenteils bakteriellem oder mykotischem Ursprungs und können in einigen Fällen auch eine virale Ätiologie haben(15). Die Häufigkeit dieser Aneurysmen macht lediglich einen kleinen Anteil aus und liegt zwischen 2,6% und 6% bezogen auf die Gesamtheit aller intrakraniellen Aneurysmen des Menschen (15).

Die Pathogenese dieser infektionsbedingten Aneurysmen konnte in Tiermodellen gut erforscht werden. Hierbei kommt es in Folge von septischen Embolien zu einer Entstehung von polymorph-kernigen Leukozyten, welche anschließend die Endothelschicht der Gefäßwand infiltrieren und sich dann in Richtung der inneren elastischen Membran ausbreiten. Innerhalb dieser elastischen Schicht kommt es zu einer Vermehrung dieser Leukozyten, was zu einer strukturellen Schwächung der Gefäßwand führt und somit eine aneurysmale Dilatation begünstigen kann(15).

In der Vergangenheit wurden infektionsbedingte Aneurysmen fälschlicherweise oft als mykotische Aneurysmen bezeichnet, obwohl sie vielmehr bakteriellen Ursprungs sind. Echte mykotische Aneurysmen sind eine Rarität und treten nur in Verbindung mit verschiedenen Vorerkrankungen auf. Die zugrunde liegende Erkrankung ist oft eine kraniofasziale Infektion mit Pilzen wie bspw. Aspergillus, Phycomyceten oder Candida albicans, die aufgrund eines geschwächten Immunsystems pathologisch aktiv werden(21,65). Im Gegensatz zu den bakteriellen Entstehungsprozessen ist der zeitliche Verlauf der mykotischen Aneurysma-Entstehung jedoch viel länger und nimmt oft einen Zeitraum von mehreren Monaten bis Jahre in Anspruch. Der Verlauf infektionsbedingter Aneurysmen ist aufgrund der begleitenden Grunderkrankungen oft nichtvorhersehbarer und erschwert dadurch die Therapieplanung. Unter einer antibiotischen bzw. antimykotischen Therapie kann eine Remission, im besten Falle auch die komplette



Rückbildung erreicht werden, sofern diese frühzeitig begonnen wird. Deshalb müssen diese Aneurysmen nach Diagnosestellung rasch diagnostiziert und regelmäßig kontrolliert werden, um das Risiko einer Ruptur möglichst gering zu halten (12).

#### **2.2.3.3.2. Traumatische Formen**

Traumatische Aneurysmen entstehen als in Folge eines Traumas. Dies kann in Form einer direkten Schädigung der Arterienwand erfolgen oder auf Basis beschleunigungsinduzierter Scherkräfte. Solche Scherkräfte könne sich überall, regelhaft am Ort des geringsten Widerstandes, entfalten und somit häufig die empfindliche zervikalen, zerebralen oder meningealen Arterien betreffen(31). Die Mehrheit dieser intrakraniellen traumatischen Aneurysma treten am distalen Ende der Arteria cerebri media auf oder an den Abzweigungen der Arteria cerebri anterior (43) und sind meist Folge einer Schädelverletzung (51) (31).

Der größte Unterschied zu allen anderen Aneurysma-Formen ist der, dass sich diese Aneurysmaform schon innerhalb weniger Stunden nach dem Trauma entwickeln und somit viel früher eine Symptomatik verursachen kann. Dabei handelt es sich meistens um „falsche Aneurysmen“ die hier durch das Trauma zu Stande kommen und anders therapiert werden müssen als „wahre Aneurysmen“ Benenne den Unterschied.

Der weitere Krankheitsverlauf variiert und reicht von der Rückbildung kleiner Aneurysmen, über Thombosierung und Verschluss bis hin zu einer Vergrößerung oder einer Ruptur des Aneurysmas.

#### **2.2.3.3.3. Paralytische Formen**

Obwohl sich intrakranielle Aneurysmen am häufigsten in Form der SAB zum ersten Mal klinisch präsentieren, so sollten stets auch andere Symptome in Betracht gezogen werden, die aneurysmaler Pathologie sein könnten. Hierzu gehört eine Vielzahl von Erscheinungen, die durch raumfordernde Prozesse des Aneurysmas verursacht werden können. Das klinische Bild ist da vielseitig und kann abhängig von der Lokalisation des Aneurysmas von Hirnnervenausfällen über Ischämie-Zeichen bis hin zu einfachen Kopfschmerzen reichen (93).

#### **2.2.3.3.4. Neoplastische und strahleninduzierte Formen**

Neoplastische und strahleninduzierte Aneurysmen sind, wie der Name schon sagt, Folge maligner Grunderkrankungen oder deren Therapie. Dabei erfolgt bei letzteres die aneurysmale Ausbildung durch eine direkte strahleninduzierte Gefäßwandschwächung bzw. durch eine Tumorinfiltration des Gefäßes. Bei der Tumorinfiltration kommt es zu einer zerebralen Embolisation von Tumorzellen mit einer anschließenden Infiltration der Gefäßwand, was unmittelbar zu deren Schwächung führt. Der zugrunde liegende Pathomechanismus zeigt dabei deutliche Parallelen zu dem oben beschriebenen Pathomechanismus der infektionbedingten Aneurysmen und kann daher ähnlich therapeutisch angegangen werden (36).

Das Vorkommen dieser neoplastischen Aneurysmen zeigt eine große Häufung bei bestimmten malignen Erkrankungen. Hierzu zählen unter anderem Herzmyxoma, Chorion-Karzinome, Bronchialkarzinome sowie zahlreiche undifferenzierte Karzinome (95). Grundsätzlich gilt es auch hier, zunächst die zugrundeliegende Erkrankung zu therapieren, um eine Weiterbildung oder Neubildung von Aneurysmen zu verhindern. Anschließend sollte aber, sofern möglich, die Resektion des betroffenen Segments und die Evakuierung der symptomatischen Läsionsstelle erfolgen und sodass Rupturrisiko ausgeschaltet werden (95).

### **2.3. Radiologische Darstellung von intrakraniellen Aneurysmen**

Die steigende Inzidenz intrakranieller Aneurysmen innerhalb der letzten zwei Jahrzehnte ist nicht allein auf die Folgen des höheren Lebensstils zurückzuführen. Vielmehr lässt sich ein Großteil dieser Fallzahlen auch auf den Fortschritt der Screenings-Verfahren mit ihrer verbesserten Detektionsrate in Zusammenhang bringen. Heutzutage kommen hauptsächlich drei Verfahren bei der Suche und Darstellung von intrakraniellen Aneurysmen zum Einsatz. Hierzu zählen die DSA, die CTA und die MRA.

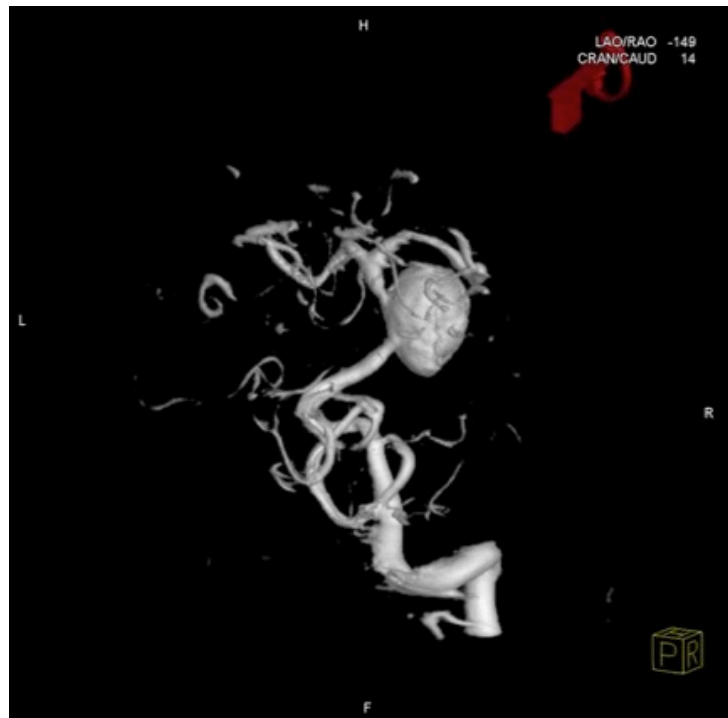
#### **2.3.1. Digitale Subtraktionsangiographie (DSA)**

Die Digitale Subtraktionsangiographie, abgekürzt DSA, konnte sich in den letzten Jahren als Methode der Wahl bei der Diagnostik von intrakraniellen Aneurysmen oder SABs herauskristallisieren (55). Diese Form der 4-Gefäßangiographie bietet neben einer optimalen Auflösung die Möglichkeit der genauesten Lokalisation des Aneurysmas bzw.

der Blutungsquelle. Dabei wird kontrastmittelgestützt eine Serie von Röntgenaufnahmen gemacht, wobei störende Bildartefakte wie bspw. knöcherne Strukturen durch Subtraktion ausgeschaltet werden. Dadurch kommen ausschließlich die Gefäßverbände zur Darstellung in denen sich das Kontrastmittel befindet. Sowohl intra- als auch extrakranielle Gefäßverbände können genauestens begutachtet und unter verschiedenen Blickwinkel angiologisch mittels Katheter angesteuert werden(55). Der größte Vorteil dieser Untersuchungsmethode ergibt sich aber durch die dreidimensionale Darstellung der Gefäße, wodurch endovaskuläre Interventionen einfacher und präziser durchgeführt werden können.

Wie alle kontrastmittelgestützten Verfahren beinhaltet auch die digitale Subtraktionsangiographie Risiken und Kontraindikationen, die vorab abgeklärt werden müssen.

Von besonderer Bedeutung ist dabei eine Unverträglichkeitsreaktion auf das zu verwendende Jod-basierte Kontrastmittel, welches im Extremfall bei versäumter Nierenfunktionskontrolle zu einem akutem Nierenversagen führen kann(75). Ebenso lebensbedrohlich und viel häufiger als die Extremvariante des akuten Nierenversagens ist die Gefahr einer



thyreotoxischen Krise, die durch Kontrastmittelgabe bei vorbestehender Hyperthyreose ausgelöst werden kann.

**Abbildung 4:** Exemplarische 3-D-Rekonstruktion einer DSA-Aufnahme mit einem Aneurysmadurchmesser von 2 x 1,5 cm.

*Quelle: Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, August 2018.*

Neben diesen endogenen Risikofaktoren besteht auch durch die mechanischen Manipulationen während des Eingriffes selbst immer die Gefahr eines interventionsbedingten Apoplex, über den insbesondere bei elektiven Vorsorge-Eingriffen aufgeklärt werden sollte(49).

Neben diesen lebensbedrohlichen Komplikationen können auch weniger gravierende Nebenwirkungen auftreten. Dazu gehören Punktionstraumen an der Punktionsstelle des

Gefäßes mit der Ausbildung einfacher Hämatomen oder die Ausbildung eines unechten Aneurysmas (Aneurysma spurium).

Summa summarum ist die digitale Subtraktionsangiographie ein schnelles und sicheres Verfahren bei der Detektion und Behandlung von intra-, und extrakraniellen Aneurysmen.

### 2.3.2. CT-Angiographie (CTA)

Ebenfalls auf Röntgenstrahlen basierend und für die Detektion von intrakraniellen Aneurysmen geeignet ist die CTA (CT-Angiographie). Diese Bildgebungstechnik stellt eine Weiterentwicklung der computertomographischen Schnittbilddiagnostik und erlaubt eine detaillierte dreidimensionale Darstellung von Gefäßen und Organen. Diese erfolgt mittels intravenöser Kontrastmittelgabe mit einer anschließenden Dichteanhebung, wodurch Blutgefäße, Aneurysmen und verschiedene weitere Gefäßanomalien dargestellt werden können. Allerdings spielt die Aneurysma-Größe eine wesentliche Rolle.

Für die Darstellung von Aneurysmen größer 3mm besteht eine hohe Sensitivität, bei Aneurysmen kleiner 3mm aber eine deutlich niedrigere. Ein möglicher Störfaktor dieser Technik bei der Aneurysmadiagnostik ist der

Einfluss knöcherner Strukturen. Diese gut durchbluteten Strukturen können bei der Darstellung intrakranieller Gefäße bildmorphologische Artefakte erzeugen und somit die Diagnostik erschweren. Außerdem können Aneurysmen in unmittelbarer Nähe zum Schädelknochen, durch die viel höhere Dichte des Knochengewebes komplett verschleiert werden.

Viel sensitiver, sprich aussagekräftiger ist die CTA beim Ausschluss intrakranieller Blutungen und stellt in der Notfalldiagnostik einen Grundpfeiler der Primärmaßnahmen dar. Auch beim geringsten Verdacht ist es sinnvoll, mit Hilfe dieser Technik Blutungen jeglicher Art schnell und effektiv auszuschließen(54,74).

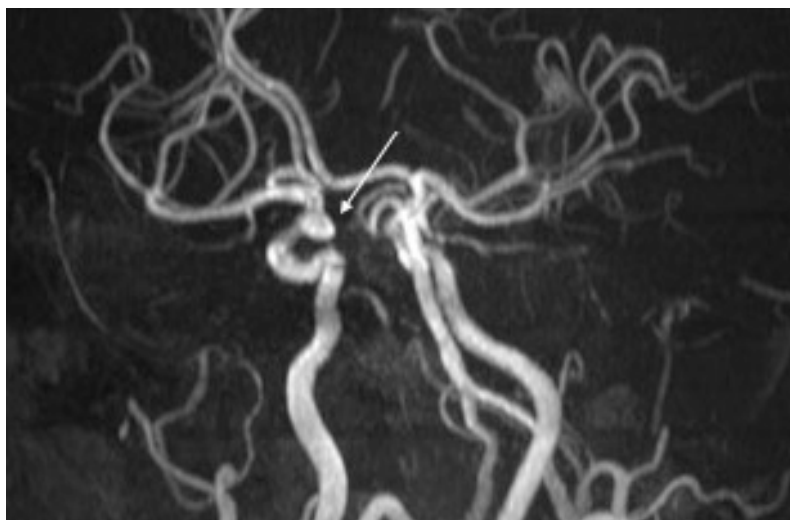


**Abbildung 5:** Beispiel einer CTA-Aufnahme mit einem Aneurysma im vorderen Circulus arteriosus willisii (weißer Pfeil).

*Quelle: Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, August 2018.*

### 2.3.3. MR-Angiographie (MRA)

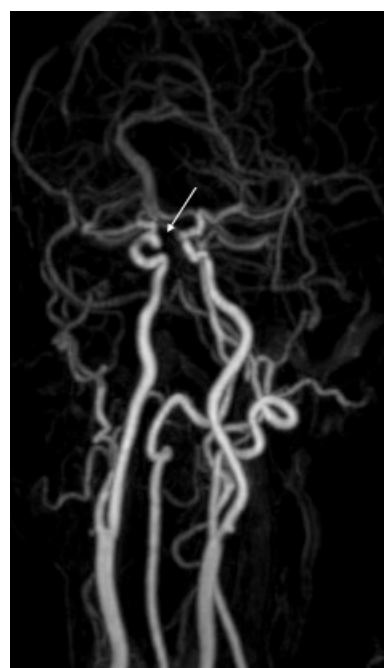
Die MR-Angiographie hat gegenüber den oben genannten Verfahren den großen Vorteil, dass hier keine ionisierende Strahlung zur Anwendung kommt. Es kann ebenfalls kontrastmittelgestützt mittels Gadoliniums eine gute Gefäßdarstellung erreicht werden. Dabei kommt ein ähnlich



Subtraktionsverfahren wie bei der DSA zum Einsatz.

**Abbildung 6a:** Beispiel Aneurysma in einer TOF-MRA-Aufnahme. *Quelle: Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, August 2018.*

Das Prinzip dieser Technik besteht nämlich auch darin, dass schnelle 3-D-Gradientenechosequenzen an definierten Positionen vor und nach der Kontrastmittelgabe durchgeführt und anschließend von einander subtrahiert werden. Das Ergebnis am Ende ist eine dreidimensionale Darstellung des zuvor anvisierten Gefäßsystems. Solche dreidimensionale Gefäßkarten sind für die Orientierung späterer endovaskulärer Therapien von großem Vorteil. Durch die Weiterentwicklung dieser Technik und dem Einsatz immer mehr hochauflösender Geräte, können mittlerweile auch Aneurysmen < 3mm besser dargestellt werden. Dadurch eignet sich dieses risikoarme Verfahren hervorragend für die Detektion und Verlaufskontrolle von unrupturierten Aneurysmen jüngerer Risikopatienten (55).



**Abbildung 6b:** MRT-Aufnahme des Aneurysmas (Abb. 6a) mittels Kontrastmittel. *Quelle: Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, August 2018.*

Eine weitere MRT basierte Variante zur Gefäßdarstellung ist die „Time off light Angiographie“ (TOF-MRA). Im Vergleich zum oben genannten Verfahren benötigt dieses Verfahren kein Kontrastmittel und kann so bei den Risikopatienten eingesetzt werden, bei denen eine Kontrastmittelunverträglichkeit besteht. Dabei basiert dieses Verfahren auf dem Fakt, dass frisch durch ein Gefäßsystem fließendes Blut eine höhere Magnetisierung aufweist als das starre, d.h. sich nicht bewegende Umgebungsgewebe. Somit können die dynamisch gefüllten Blutgefäße mit Hilfe der höheren Anzahl an ungesättigten Spins

(Eigendrehimpulse der Neutronen und/oder Protonen) gegenüber den starren umliegenden Strukturen als eine Signalsteigerung abgegrenzt und bildmorphologisch dargestellt werden. Somit also kann die Bewegung des fließenden Bluts dargestellt innerhalb der Gefäße dargestellt werden (71). Leider ist dieses Verfahren nicht so sensitiv, wie die kontrastmittelgestützten Verfahren und unterliegt zudem vielen störenden Einflussfaktoren, weshalb diese Methode bei Aneurysma-Screening derzeit eher von geringer Bedeutung ist (14).

## **2.4. Krankheitsbild der Subarachnoidalblutung (SAB)**

Viele Aneurysmen bleiben in der Regel ein Leben lang klinisch stumm und somit unentdeckt. Erst durch eine Ruptur und der Ausbildung einer SAB werden Aneurysmen symptomatisch und sehr schnell lebensbedrohlich.

### **2.4.1. Definition**

Die Subarachnoidalblutung ist die gefährlichste Form der zerebralen Blutungen. Hier kommt es zu einer arteriellen Blutung zwischen der Pia mater, der weichen Hirnhaut und der Arachnoidea, der s.g. Spinnenhaut, welche dem Gehirn und dem Rückenmark direkt aufliegt.

### **2.4.2. Epidemiologie**

Die genaue Inzidenz von unrupturierten intrakraniellen Aneurysmen (UIAs), die in jeder Altersklasse vorkommen können, ist nicht genau bekannt, da die Pathogenese von unterschiedlichen Risikofaktoren abhängig ist. Statistische Studien lassen darauf hindeuten, dass mindestens einer von 20 bis 30 Erwachsenen mit hoher Wahrscheinlichkeit Träger eines UIA ist, wobei es wiederum bei etwa einem Viertel dieser Aneurysmen im Laufe des Lebens zu einer spontanen Ruptur kommen kann (41).

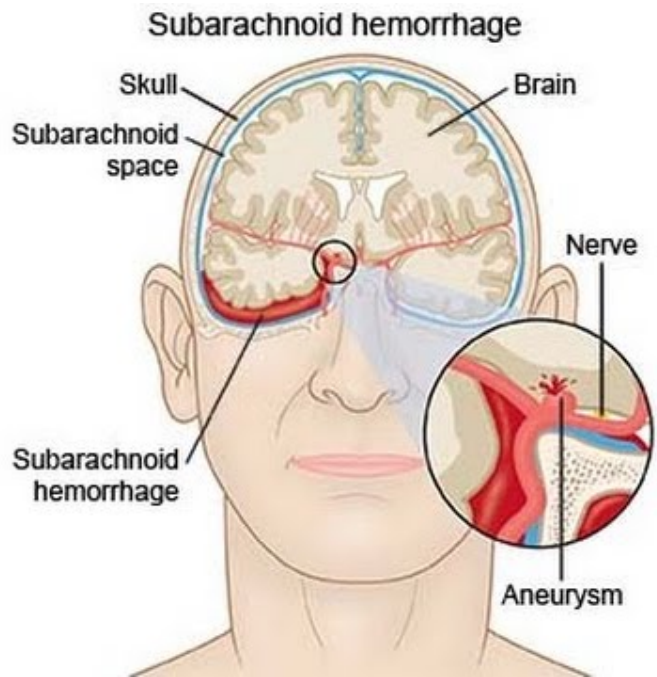
Eine in Finnland durchgeführte Kohorten-Studie mit 118 Patienten fand, dass bei Menschen im arbeitsfähigen Alter ca. 30 % aller unrupturierten Aneurysmen von einer Ruptur bedroht sind. Die Erkrankungswahrscheinlichkeit Risiko hängt hierbei maßgeblich von der Gesamtheit der Risikofaktoren im Verhältnis zur Aneurysmagröße ab (42).

Wichtig bei der epidemiologischen Datenerfassung von SABs ist die Beachtung genetischer Merkmale, die eine Statistik verzerrern könnten. Hierzu zählen u.a. ethnische

Zugehörigkeit, Geschlecht und Familienanamnese sowie das Alter der Studienteilnehmer.

### 2.4.3. Pathophysiologie

Kommt es zu einer Ruptur, so fließt das aus der Arterie kommende Blut unter Druck in den Subarachnoidalraum und vermischt sich dort mit dem Liquor cerebrospinalis. Das Kardinalsymptom der Vernichtungskopfschmerzen entsteht letztendlich durch die Steigerung des Intrakraniellen Drucks (ICP) und der daraus folgenden meningealen Reizung kommt es zu einem Abfall des zerebralen Blutflusses (CBF) sowie zum Abfall des zerebralen Perfusionsdruckes (CPP), in dessen Folge weitere neurologische Symptome verursachen werden können.



**Abbildung 7:** Graphische Darstellung einer Blutung in den Subarachnoidalraum.

Quelle:

<https://speciality.medicaldialogues.in/when-is-a-headache-a-sign-of-a-deadly-brain-bleed/>

### 2.4.4. Symptome und Befunde

Das prägendste Symptom der SAB sind sicherlich der plötzlich auftretende Vernichtungskopfschmerz und die Nackensteifigkeit. Begleitet können diese zwei Hauptsymptome durch viele weitere vegetative Funktionsstörungen sein, wobei eine Hydrozephalus-Symptomatik mit Übelkeit und Erbrechen, sowie Kreislaufstörungen die häufigsten Zusatzsymptome sind (52). In schweren Fällen kann es rasch zu Vigilanzminderungen unterschiedlicher Ausprägung kommen, die von einer leichten Bewusstseinsstörung bis hin zum direkten Koma reichen.

Ein wichtiger Fakt, der oft zu einer Falschdiagnose führt, ist die Tatsache, dass eine SAB auch ohne einen Vernichtungskopfschmerz und nur mit mäßigen Kopfschmerzen einhergehen kann (52,66).

Um solche Fehldiagnosen zu vermeiden wurden als Diagnosehilfe die s.g. SAB-Charakteristika eingeführt. Dazu gehören:

- Alter über 40
- Bewusstseinstörung
- Nackensteifigkeit
- Beginn der Symptomatik nach Anstrengung
- Anreise mit dem Krankentransport
- Erbrechen
- Systolischer Blutdruck >160mmHg / Diastolischer Blutdruck >100mmHg

Sollten eins oder mehrere dieser klinischen Merkmale über einen Zeitraum von länger als einer Stunde bestehen, so sollte die SAB als Differentialdiagnose immer betrachtet werden(52,66).

#### **2.4.5. Diagnostik**

Die Diagnose einer SAB muss an Hand der klinischen Symptomatik vermutet sowie radiologisch mittels Computertomographie und gegebenenfalls MRT bestätigt werden. Zusätzlich ist zum sicheren Ausschluss einer SAB eine Lumbalpunktion unerlässlich. Diese neurologische Untersuchungsmethode darf jedoch erst nach zuvor erfolgtem Kontroll-CT zum Ausschluss eines Hydrozephalus erfolgen, um mögliche Komplikationen wie die untere Hirnstammeinklemmung bestmöglich zu vermeiden.

In der Regel können bei ausgeprägten Formen der SAB alleine durch die Anamnese und dem klinischen Befund erste diagnostische Rückschlüsse gezogen werden. Eine Verfärbung des Liquors sowie der Nachweis von Blutbestandteilen unter Berücksichtigung der Drei-Gläser-Probe wären dabei praktisch beweisend für eine SAB (89).



Die schnellste Methode bei der Diagnostik einer SAB ist die Computertomographie. Mit dessen Hilfe kann man schnell und mit hoher Sensitivität den Nachweis bzw. den Ausschluss einer subarachnoidalen Blutung erbringen, die in der Bildgebung dichter d.h. hyperdens erscheint, (53,86). Häufig finden sich diese hyperdensen Raumforderungen in den basalen Zisternen sowie in den Sulci, die normalerweise nur mit Liquor cerebrospinalis gefüllt sind. Bei kleineren Blutungen, die weniger hyperdens erscheinen, ist eine CT-Angiographie sensitiver. Durch die zusätzliche Kontrastmittelgabe können auch kleinste Blutungen



**Abbildung 8:** Kraniales CT ohne Kontrastmittel. Deutlich zu erkennen ist die hyperdense Blutung innerhalb der gefüllten basalen Zisternen.

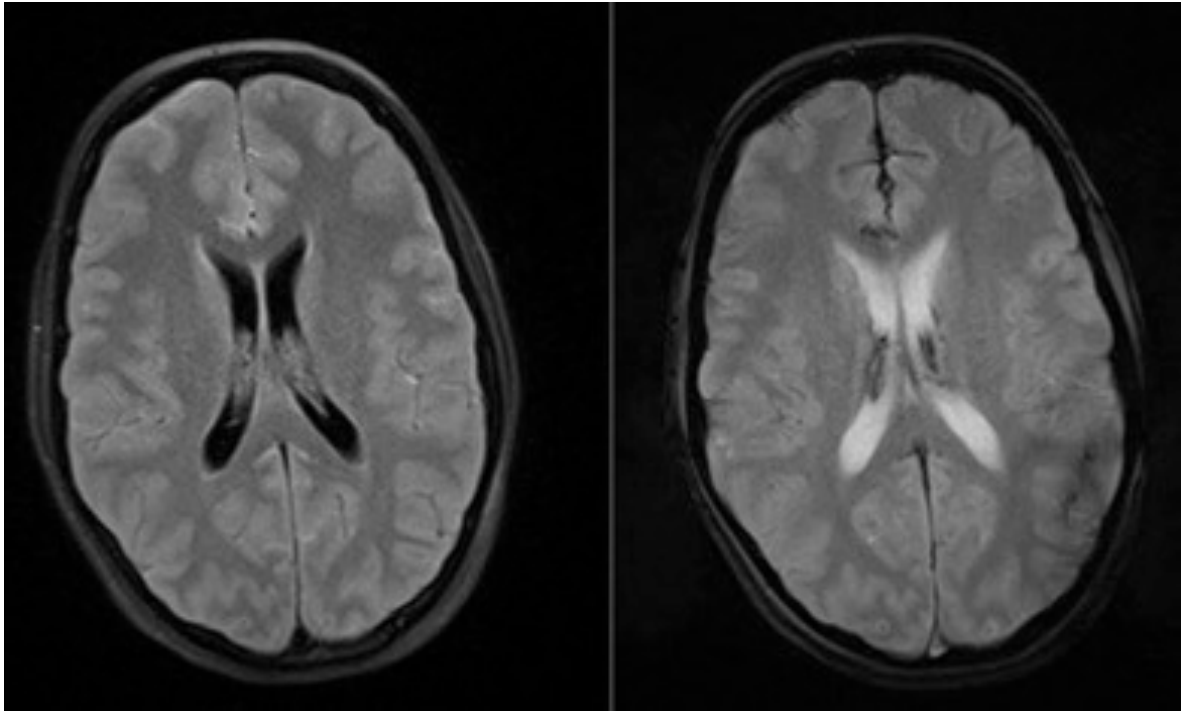
*Quelle: Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, August 2018.*

nachgewiesen werden (s.o.). Aufgrund dieses diagnostischen Vorteils verdrängt die CTA mittlerweile immer häufiger die normale Computertomographie in SAB Diagnostik (53).

Ein weiteres kontrastmittelgestütztes Verfahren, das zur Anwendung kommt und den Goldstandard der SAB-Diagnostik darstellt, ist die digitale Subtraktionsangiographie. Der Vorteil dieses Verfahrens ist neben der besseren Gefäßdarstellung die Möglichkeit, einer direkten endovaskulären Intervention zum Verschluss der Blutungsquelle (86). Darüber hinaus können in der gleichen Sitzung weitere rupturgefährdete unentdeckte Aneurysmen ausgeschaltet werden.

Ähnliche Ergebnisse können mittels MRT erzielt werden. Dieses Verfahren zeigt ebenfalls eine große Sensitivität beim Nachweis intrakranieller Blutungen. Innerhalb der ersten Stunden können frische Blutungen als hyperdense Strukturen in verschiedenen Sequenzen dargestellt werden.

Der große Nachteil dieser Methode jedoch liegt im zeitlichen Aufwand und der geringen Verfügbarkeit, weshalb diese Methode in der Notfalldiagnostik, in der Zeit die wichtigste Variable ist, in den Hintergrund tritt.



**Abbildung 9:** MRT Beispiel-Aufnahme einer SAB.

Linkes Bild FLAIR (Blut hell), rechtes Bild T2\*, hier sind Blutabbauprodukte dunkel erkennbar.

*Quelle: Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, August 2018.*

#### 2.4.6. Komplikationen

Zu den gefährlichsten Komplikationen der SAB zählen neben der hohen Mortalitätsrate insbesondere das Auftreten von Rezidiv-Blutungen, die Ausbildung eines Hydrozephalus, Krampfanfälle sowie Gefäßspasmen und damit verbundene sekundäre Ischämien (29,86).

Die dadurch verursachten neurologischen Symptome können sich dauerhaft manifestieren und die Lebensqualität stark einschränken. Insbesondere die einzelnen Formen der Epilepsie können weitreichende Folgen haben (76).

## **2.5. Therapie von intrakraniellen Aneurysmen**

Die Therapie von intrakraniellen Aneurysmen zielt darauf ab, rupturierte sowie potentiell bedrohte unrupturierte Gefäßaussackungen aus dem Blutkreislauf zu eliminieren. Dabei stehen mehrere Möglichkeiten zur Verfügung, wie beispielsweise das Einsetzen von Stents, das offenchirurgische Clipping-Verfahren oder die Verwendung von Platinspiralen, den s.g. Coils.

Derzeit werden für die Sicherstellung einer optimalen Aneurysma-Okklusion oft mehrere Verfahren kombiniert angewandt, weil Aneurysmen individuell sehr stark in Größe und Form variieren. Durch die Kombination der therapeutischen Verfahren werden deutlich bessere Ergebnisse hinsichtlich der Rezidiv-Raten erzielt. Deshalb muss die Therapieplanung stets unter Absprache mit Neuroradiologen und Neurochirurgen erfolgen, um einen größtmöglichen therapeutischen Nutzen zu erzielen.

### **2.5.1. Historie der Endovaskulären und chirurgischen Therapiemöglichkeiten sowie ihre Unterscheidungsmerkmale**

Lange Zeit war das offen chirurgische Clipping-Verfahren die einzige Methode, Aneurysmen zuverlässig therapieren zu können. In den letzten 20 Jahren konnten sich zusätzliche verschiedene endovaskuläre Verfahren als Alternative etablieren.

Nun 2018, 17 Jahre nach der ersten Veröffentlichung der ISAT(International Subarachnoid Aneurysm Trail [September 1994 bis Mai 2002])-Studie, bei der 2143 Patienten nach einer Subarachnoidalblutung zufällig einem Clipping oder einem Coiling unterzogen worden sind, zeigte ein Update dieser Studie Folgendes: Patienten, die einer endovaskuläre Therapie im Form eines Coiling erfahren haben (56) hatten einen größeren Überlebensvorteil. Dieses Ergebnis konnte auch bei weiteren 1644 Patienten, die in 10 Folgejahren in die Studie aufgenommen worden waren (51), weiterhin bestätigt werden.

In den Studien zeigte sich ein 10-Jahres-Überlebensquotient von 83% (674 von 809 Patienten) für das Patientenkollektiv, das ein Coiling bekam und 79% (657 von 835 Patienten) für die Patientengruppe, die einem neurochirurgischem Clipping unterzogen worden waren. Des Weiteren konnte in der Clipping-Gruppe eine signifikant höhere Mortalitätsrate nach 10 Jahren beobachtet werden als in der endovaskulär behandelten Gruppe. Obwohl die Wahrscheinlichkeit einer Nachblutung nach endovaskulären

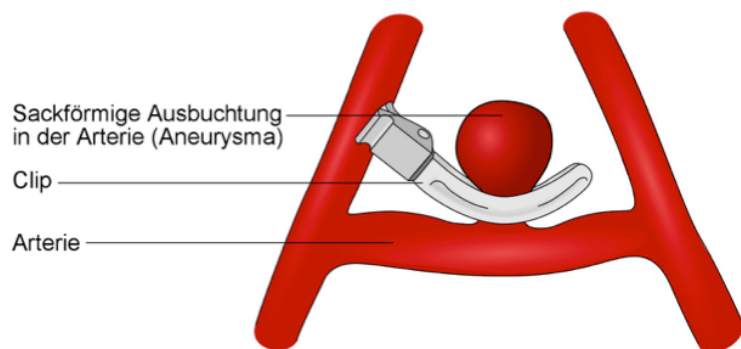
Eingriffen größer ist als bei dem üblichen Clipping, so ist die Überlebenschance beim Clipping gegenüber der offenen chirurgischen Operation aufgrund deren Begleitrisiken signifikant niedriger (56).

Eine ähnliche Tendenz zeigte eine deutsche Studie, welche beide Verfahren hinsichtlich der Rehabilitationsdauer und der Beanspruchung von Krankenhausressourcen untersuchte. Auch hier zeigte sich, dass bei einem endovaskulären Aneurysma-Coiling im Vergleich zum offenen Clipping sowohl die Behandlungsdauer als auch die Verweildauer im Krankenhaus signifikant kürzer ist (11).

Trotz der statistisch besseren Prognose und der kürzeren Rehabilitationsphase beim Coiling gibt es Situationen, in denen ein operativer Eingriff unumgänglich ist. Hierzu gehört bspw. die Ausbildung eines raumvordernden, intraparenchymalen Hämatoms, das operativ entfernt werden muss. Hier kann aber in der gleichen operativen Sitzung zusätzlich ein Clipping vollzogen werden, ohne den Patienten weiteren Risiken auszusetzen. Das zeigt, jeder Fall muss hinsichtlich eines optimalen therapeutischen Ergebnisses individuell bewertet werden.

## 2.5.2. Chirurgische Therapiemöglichkeit

Der chirurgische Verschluss eines intrakraniellen Aneurysmas besteht darin, in einer offenen neurochirurgischen Operation das Aneurysma aufzusuchen und anschließend den Aneurysmahals mithilfe einer Klammer aus Titanligierung abzuklemmen. Mit diesen s.g. Clips kann somit der aneurysmale Blutzufuss



**Abbildung 10:** Clipping eines Sakkulären Aneurysmas

Quelle: <https://deximed.de/home/b/herz-gefuesse-kreislauf/patienteninformationen/schlaganfall/subarachnoidalblutung/>

besonders gut von sakkulären Aneurysmen vollständig unterbunden und vom restlichen Blutkreislauf getrennt werden. Es ist eine sehr sichere Methode, ein sackförmiges Aneurysma auf Dauer auszuschalten.

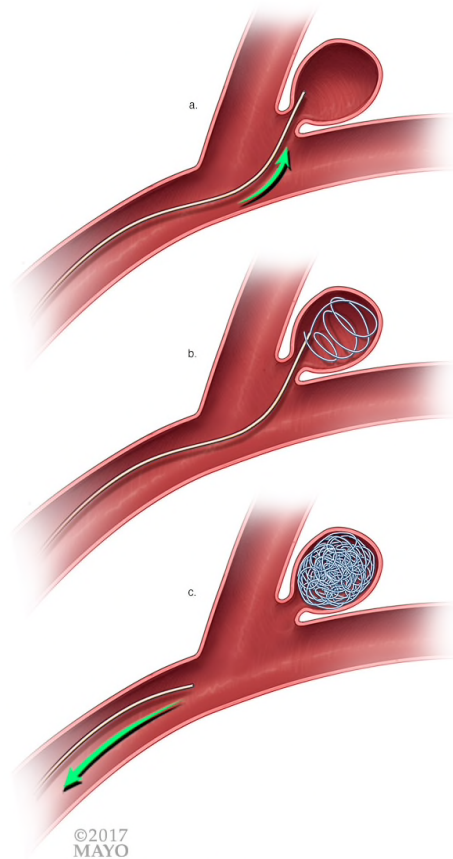
Aufgrund des offen chirurgischen Zugangs hat dieses Verfahren Nachteile, die sich schnell prognoseverschlechternd auswirken können. So können zum Beispiel Aneurysmen sehr schlecht auffindbar oder schlecht erreichbar sein wie bspw. tieferliegende Aneurysmen im Bereich der A. basilaris (46). Des Weiteren können postrupturäre Gefäßspasmen das Clipping erschweren und so das Operationsrisiko steigern (1,30). Zwar konnte die Einführung des Mikroskops in den 1960er Jahren die Operationsergebnisse deutlich verbessern und somit die Begleitrisiken senken, doch aufgrund der offenchirurgischen Schädeloperation sind diese weiterhin nicht zu unterschätzen. Sowohl Rezidivaneurysmen als auch postoperative Blutungen können auch hier auftreten. Aber deren Wahrscheinlichkeit ist hier niedriger als beim Coiling, wie die ISAT-Studie zeigen konnte (56,57).

### 2.5.3. Endovaskuläre Therapiemöglichkeit

#### 2.5.3.1. Coiling

Bis 1990 war das Clippingverfahren die einzige Methode, Aneurysmen erfolgversprechend therapieren zu können. Dies änderte sich 1990 durch die vom Italiener Guido Guglielmi entwickelten Platinspiralen, den sogenannten Coils (27). Unter angiographischer Überwachung werden zur Aneurysma-Therapie die sich noch in einem gestreckten Zustand befindenden Coils über einen Führungskatheter bis in den inneren Bereich des Aneurysmas vorgeschoben. Anschließend werden die Coils aus dem Führungsdraht herausgelöst, sodass sich diese frei im Aneurysmalumen zu stabilen Spiralen entfalten können und somit das Aneurysma

ausfüllen. Von der Aneurysmagröße abhängig werden so viele Coils freigesetzt, bis das komplette Aneurysma ausgefüllt ist. Hierdurch kann nun die verstopfte Gefäßausackung größtenteils vom Blutkreislauf getrennt werden und somit eine Koagulationsreaktion innerhalb des Aneurysmas angeregt werden.



**Abbildung 11:** Darstellung des Coiling-Verfahrens.

Quelle: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/brain-aneurysm/multimedia/aneurysm-coil/img-20007617>

Dieses s.g. GDC (Guglielmi-detachable-coils)-System, kurz Coiling, ist ein minimalinvasives Verfahren, bei dem das notwendige Kathetersystem entweder über eine Leistenarterie oder einer Armarterie bis zum Aneurysma vorgeschoben wird, wo anschließend die Coils freigesetzt werden können. Durch den Wegfall der offenen und risikobeladenen Gehirnoperation stellt das Coiling einen erheblichen Fortschritt in der Therapie intrakranieller Aneurysmen und SABs dar (27). Dies konnte auch die ISAT Studie belegen und eine signifikante Mortalitätsreduktion im Vergleich zum Clipping nachweisen (56,57).

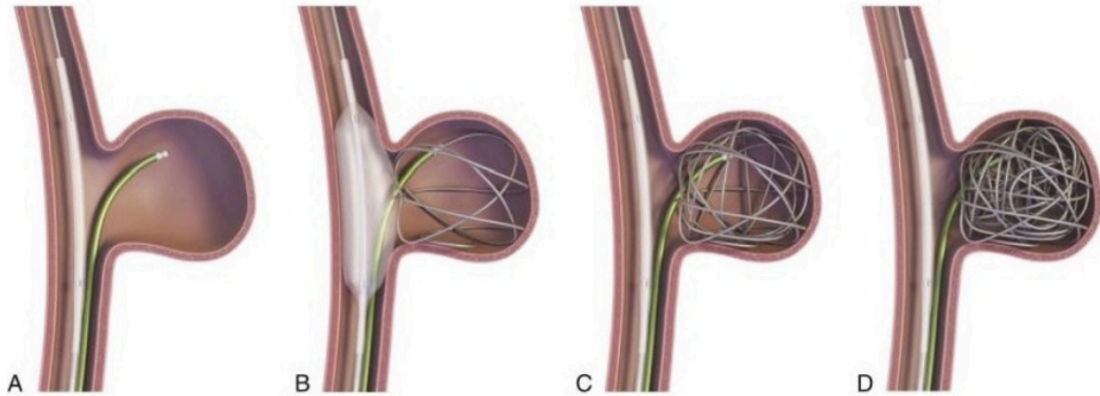
Ein weiterer Vorteil des Coiling-Verfahrens gegenüber dem Clipping zeigt sich, dass dieses auch beim Vorliegen von vasospastischen Gefäßen zum Einsatz kommen kann. Blutungsbedingte Vasospasmen, die ein Clipping deutlich erschweren oder gar unmöglich machen stellen hier ein kleineres Hindernis dar. Die Gefahr einer weiteren Blutung kann durch den endogenen Aneurysmaverschluss deutlich reduziert werden, wodurch auch die Mortalität deutlich gesenkt werden kann (30,56). Das gleiche gilt für schwer zu erreichenden Aneurysmen wie bspw. im Stromgebiet der A. basillaris. Solche tiefliegenden Aneurysmen, die chirurgisch nicht erreichbar sind, können mithilfe des Katheter-Systems unter angiographischer Kontrolle meist problemlos angesteuert und behandelt werden kann.

Es empfiehlt sich nach dem Coiling die Durchführung mehrerer Kontrollangiographien, um den Verschluss des Aneurysmas garantieren zu können. Nicht selten ist ein Recoiling notwendig, wenn kein adäquater Verschluss nachgewiesen werden kann. Dem können mehrere Ursachen zu Grunde liegen, wie z.B. eine Dislokation des Coils. Damit die Coils innerhalb des Aneurysmas verbleiben können, ist das Vorliegen eines verhältnismäßig kleinen Aneurysmahalses unabhängig der Aneurysmafläche von großer Bedeutung, da sonst die Coils herauszufallen können (69). Das optimale Ergebnis einer vollständigen Okklusion ist nämlich stets abhängig vom Verhältnis der Aneurysma-Breite zum Aneurysma-Hals. Zum Problem wird dies bei breitbasigen sowie fusiformen Aneurysmen. Hier kommt das Verfahren an seinen Grenzen (s.o.), da ein Coiling-Prolaps oft nur eine Frage der Zeit ist.

Ein weiterer Nachteil des Coilings ist auch hier wie bei allen kathetergestützten Verfahren die Gefahr von interventionsbedingten Gefäßverletzungen, mit der Folge von peri- sowie postoperativen Apoplexen (69).

### 2.5.3.2. Remodeling Technik

An den Stellen, wo das übliche Coiling-Verfahren nicht ordnungsgemäß durchgeführt werden kann, bietet die Remodeling-Technik eine gute Alternative. Entwickelt wurde



**Abbildung 12:** Grafische Darstellung des Ablaufs und der Freisetzung der Coils bei Remodeling-Technik.

Quelle: [https://www.smchealth.org/sites/main/files/file-attachments/5coiling\\_vs\\_clipping\\_reddyppt.pdf](https://www.smchealth.org/sites/main/files/file-attachments/5coiling_vs_clipping_reddyppt.pdf)

diese Behandlungstechnik 1994 von Moret et al. mit dem Ziel, auch breitbasige „Wide-Neck“ Aneurysmen mittels Coiling behandeln zu können ohne dass dabei die Coils ins Trägergefäß prolabieren (68). Für die optimale Positionierung des Coils bedient man sich hierbei eines flexiblen Ballons. Dabei werden die Coils innerhalb des Führungssystems mittels eines Mikrokatheters parallel zum Ballon ins Aneurysmalumen navigiert und erst nach dem Aufblasen des Ballons freigesetzt. Durch den Ballon-abgedichteten Hals sind die Coils nun in der Lage eine optimale Stellung innerhalb des Aneurysmas einzunehmen.

Das Prolaps-Risiko ins Trägersystem bei solchen breitbasigen Aneurysmen kann so deutlich gesenkt werden (72). Aufgrund der dreidimensionalen Beschaffenheit der Gefäßaussackung und den eingeschränkten Sichtverhältnissen ist es häufig notwendig, den Ablauf solange zu wiederholen, bis eine optimale Positionierung der Coils erreicht ist (72). Dies kann- abhängig von der Erfahrung des Arztes - einige Zeit in Anspruch nehmen und so das Risiko möglicher operativer Komplikationen steigern. Obwohl man eigentlich aufgrund des doppelten Katheter-Einsatzes und des angewendeten Ballonsystems von einem erhöhten Risiko für interventionsbedingte Ischämien ausgehen kann, konnten Studien diesbezüglich keine signifikante Risikosteigerung nachweisen (70).

### 2.5.3.3. Flüssige Embolisation

Die flüssige Embolisation, kurz Onyx genannt, zeigt Ähnlichkeiten zum Remodeling-Verfahren, allerdings mit dem großen Unterschied, dass hier anstelle der Coils eine embolsierende Flüssigkeit eingebracht wird (84). Hier wird genau wie bei der Remodeling-Technik ein Ballonkatheter im Aneurysmalumen lokalisiert und solange aufgeblasen bis der Aneurysmahals vollständig abgedichtet ist. Im Anschluss kann die Onyx-Lösung ins Aneurysma gepumpt und abgewartet werden, bis die eingebrachte Flüssigkeit abgehärtet ist (87). Diese Abfolge wird so lange wiederholt, bis das Aneurysma vollständig ausgefüllt ist. Das Risikoprofil gleicht wohl etwa dem der Remodeling-Technik. Aber es existieren derzeit noch keine ausreichend aussagekräftigen Langzeitstudien, sodass vergleichsmäßig zu den anderen endovaskulären Therapieoptionen dieses Verfahren eher noch eine untergeordnete Rolle spielt.

### 2.5.3.4. Aneurysma-Stenting

Durch die erfolgreiche Einführung der Stents im Rahmen kardiologischer Erkrankungen kam Ende der 1960er Jahre der Gedanke auf, intrakranielle Stenosen und Aneurysmen ebenfalls mittels Stents zu behandeln. Die ersten Versuchsreihen basierten hierbei auf die der kardiologischen Interventionstechnik, indem man letztendlich den an einem Ballon befestigten Stent mithilfe eines Führungskatheters an die betroffene Stelle navigierte und anschließend durch das Aufblasen des Ballons den Stent entfaltete.

Schnell zeigten sich aufgrund der strukturell unterschiedlichen Gefäßbeschaffenheit erste Probleme im Bezug auf die Materialzusammensetzung dieser steifen Stents. Durch die kurvige Anordnung der intrakraniellen Gefäße im Vergleich zu den starren Herzkranzgefäßen zeigte sich, dass für einen intrakraniellen Einsatz flexiblere Stents benötigt werden.

Erst in den 1980er Jahren konnten durch neue Materialien Stents entwickelt werden, die einen Einsatz innerhalb intrakranieller Gefäße erlauben (19). Eines der erfolgreichsten Materialien ist hierbei die im Jahr 1958 entwickelte Nickel-Titan-Legierung. Dieses s.g. Nitinol



**Abbildung 13:** Nitinol Stents unterschiedlicher Gestalt und Größe des Firma Nimesis.  
Quelle: [https://www.youbuyfrance.com/medias/document/french-delegation-medtec\\_14\\_8\\_2014\\_53\\_39.pdf](https://www.youbuyfrance.com/medias/document/french-delegation-medtec_14_8_2014_53_39.pdf)



(Akronym für Nickel Titanium Ordnance Laboratory) zeichnet sich besonders durch das s.g. Formen-Gedächtnis aus und ist bis heute die Basis vieler endovaskulärer Therapietechniken. Diese Formgedächtnis-Legierung garantiert eine temperaturabhängige Verformbarkeit, die man sich in der Stentkonstruktion zu nutze macht. Dabei können komplizierteste Konstruktionsformen bestehend aus solcher Legierung auf ein bestimmtes Temperaturintervall konfiguriert werden. So können sich die im Katheter geführten „verpackten“ Nitinol –Stents, welche auf die Körpertemperatur konfiguriert worden sind, selbstständig entfalten, sobald sie im jeweiligen Gefäßsystem angebracht worden sind (19). Der Einsatz eines Ballons zur Dilatation ist durch die Möglichkeit der Selbstexpansion nicht mehr nötig.

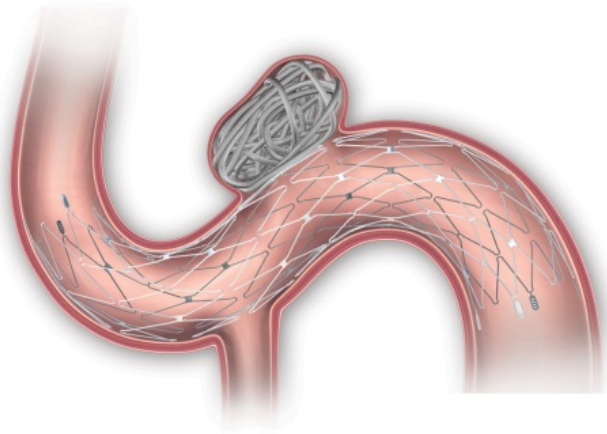
Mit Hilfe dieser Anpassungsfähigkeit konnten nun kompliziertere Stentkonstruktionen für die unterschiedlichsten Aneurysmen entwickelt werden.

Wichtig beim Einbringen von körperfremden Materialien jeglicher Art ist die Frage, welche Thrombogenität diese haben. Thromboembolische Prozesse sind nämlich häufig beim Einbringen von Stents zu beobachten, weshalb die Patienten, aber auch die Versuchstiere vor einem geplanten Eingriff eine Antikoagulation erhalten. Derzeit stellt eine kombinierte Antikoagulation bestehend aus Acetylsalicylsäure (ASS) und Clopidogrel (Plavix) den Standard dar und konnte sich in mehreren Studien gegenüber anderen Aggregationshemmern, wie beispielsweise Prasugrel oder Ticlopidin überlegen zeigen (13,35). Die Thrombozytenaggregationshemmung wird solange durchgeführt, bis die Endothelbildung des Stents abgeschlossen ist, was in der Regel zwischen 6-12 Monate ist. Während dieses Zeitraumes ist - wie zu erwarten - das Blutungsrisiko erhöht. Dies muss jedoch hingenommen werden, um das Risiko einer Stentthrombose oder eines periembolischen Ereignisses und einer daraus resultierenden Ischämie so gering als möglich zu halten (32).

#### **2.5.3.4.1. Stent-assistiertes-Coiling**

In vielen Fällen reicht das Einsetzen eines einfachen Stents für eine intraaneurysmale Okklusion nicht aus, weshalb ein zusätzliches Coiling zum Einsatz kommt. Das Prozedere ähnelt der Remodeling-Technik, aber der Unterschied ist, dass anstelle des weichen Ballons hier ein Stent über den breiten Hals des Aneurysmas im Trägergefäß platziert wird. Nach der Stent-Implantation können durch diesen hindurch die Coils angebracht und somit ein Prolaps der Coils ins Trägergefäß verhindert werden. Wichtig für die Coiling-Platzierung ist dabei der Einsatz von Stents mit einem weiten Maschensystem, die außerdem dünne Stentstreben

aufweisen. Denn die Coils werden in diesem Verfahren nicht parallel zum Stent vorgeschoben. Sondern sie werden - wie oben beschrieben - erst nach vollständiger Entfaltung des Stents durch dessen weites Maschensystem hindurch ins Aneurysmalumen platziert (32). Hierbei besteht die Gefahr einer Perforation, d.h. einer Ruptur des Aneurysmas durch ein zu schnelles Vorschieben der unentfalteten Coilstreben in das Aneurysmalumen (32,62). Auch ist der Kontakt mit dem körperfremden Material durch die Doppelintervention größer und somit auch die Gefahr von Fremdkörperreaktionen. Aus diesem Grund ist Entwicklung von flexiblen Stents, welche allein, d.h. ohne zusätzliches Coiling eine Okklusion hervorrufen können von großer Bedeutung.

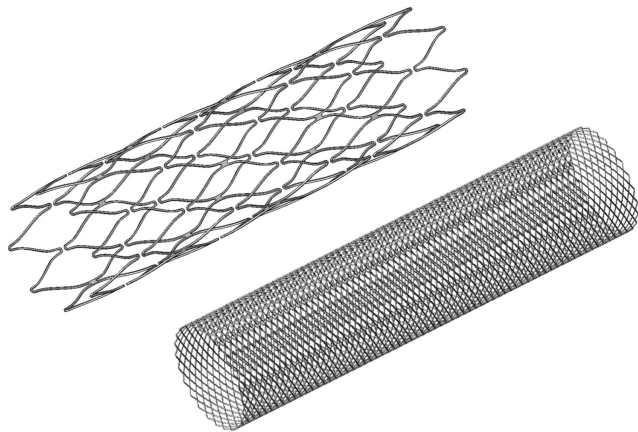


**Abbildung 14:** Darstellung des Stent-assistierten Coilings.

Quelle: *Neurosurgery* 69:369–375, 2011 DOI: 10.1227/NEU.0b013e31821bc49

#### 2.5.3.4.2. Flow Diverter

Nachdem die Therapie mittels intrakranieller Stent-Interventionen erste vielversprechende Ergebnisse lieferte, fokussierte sich die Medizintechnik insbesondere auf die Konstruktion von neueren Stents, die alleine ohne zusätzliches Coiling eine Okklusion bewerkstelligen sollten. Vielversprechend waren hierbei neue Konstruktionen mit einer viel höheren Maschenzahl als herkömmliche Stents. Durch einen derartigen engmaschigen Aufbau sollen die Stents den Blutfluss weg vom Aneurysma leiten und dadurch das Aneurysma komplett vom Blutstrom isolieren (2). Wegen der erhöhten Porosität gegenüber den intrakraniellen Stents der ersten Generation wurden diese neueren Stents als eigenständiger "Flow-Diverter" klassifiziert (25,45).



**Abbildung 15:** Graphische Darstellung der unterschiedlichen Maschenzahl zwischen herkömmlichen Stents (links) und Flow diverter (rechts)

Quelle: <http://dx.doi.org/10.1136/neurintsurg-2012-010488>

Die durch diesen Flow diverter neu geschaffenen hämodynamischen Verhältnisse führen dazu, dass die behandelten Aneurysmen keine aktive Anbindung an den Blutkreislauf mehr haben. Dadurch kann eine intraaneurysmale Blutgerinnung erst ermöglicht werden kann. Zusätzlich bildet die s.g. Neointima, eine neue Endothelschicht um das Aneurysma herum bestehend aus glatten Muskelzellen und Fibroblasten. Diese ist eine weitere Barriere und trennt das Aneurysma komplett vom Blutfluss ab (6). Drei wichtige Faktoren bestimmen den Erfolg bei dieser Behandlungsmethode: die Form des Muttergefäßes, und die Größenverhältnisse Aneurysmas sowie die Stent-Größe mit den unterschiedlichen Maschensystemen (2). Nur wenn man beim Vorhandensein dieser Faktoren eine Blutfluss-Umleitung erwarten kann, kommt ein Flow diverter zum Einsatz (2).

Der Einsatz des Flow diverter ist sehr vielfältig. Er kann besonders dann eingebracht werden, wenn endovaskuläre Therapieeinsätze andere Art nicht erfolgversprechend sind. Hierzu zählt bspw. der Einsatz bei breitbasigen Weithals-Aneurysmen, bei längsgewundenen fusiformen Aneurysmen oder in der Therapie von Riesenaneurysmen, wo ein Coiling allein oft keinen Therapieerfolg ermöglicht.

Schon die ersten, auf den Gebrauch solcher Stents bezogenen Studien konnten große Therapieerfolge aufzeigen (28,48). Auch neuere Studien der letzten Jahre beschreiben signifikante Vorteile, besonders wenn ein doppeltes, zweizeitiges Therapiekonzept bestehend aus Flow diverter und einem zusätzlichem Coiling zur Anwendung kam (61).

Wie erwähnt, spielt bei diesen Coiling-gestützten Interventionen das enge Maschensystem für die Sondierung und das Anbringen der Coils eine wichtige Rolle. Die Maschen können nämlich so eng liegen, dass die Poren teilweise verschlossen werden und die Sondierung in einigen FD Modellen schwieriger oder gar unmöglich ist. Deshalb ist diese Maschen-Poren-Verhältnis wesentlich in Bezug auf Coiling sowie auf die Weiterversorgung überstenteter Gefäßabgänge und immer zu berücksichtigen. Auch hier besteht die Gefahr, dass ein Missverhältnis die Blutzufuhr der abzweigenden Gefäße unterdrücken kann. Folglich kann sich hieraus im Laufe der Rehabilitationsphase durchaus ein möglicher Verschluss mit nachfolgender Ischämie zeigen.

Trotz der fortgeschrittenen Entwicklung der FD für den Einsatz bei der Therapie komplizierter Aneurysmen kann durch die bestehenden Einschränkungen keine Garantie dafür gegeben werden, dass alle Aneurysmen vollständig und dauerhaft verschlossen werden können. Darüber hinaus beinhaltet auch dieses Verfahren durch den erhöhten Materialeinsatz das Risiko thromboembolischer Ereignisse (8,34,58,91).

#### **2.5.3.4.3. Prototyp Hybrid aus herkömmlichem Stent und FD**

Der von uns in dieser Studie erprobte Stent ist eine Entwicklung der Firma Acandis Schuessler GmbH, Pforzheim DE. Er ist für die Behandlung intrakranieller Aneurysmen konzipiert worden. Der Stent fungiert dabei als ein Hybrid Geflecht, sprich Kreuzung aus einem herkömmlichen Stent und einem Flow diverter. Er weist eine geringere Maschenzahl und eine erhöhte Porosität als ein herkömmlicher Flow Diverter auf. Ziel ist es, trotz der geringeren Maschenzahl weiterhin eine erfolgreiche Flussumleitung am Aneurysma vorbei zu gewährleisten, ohne dabei durch eine eventuell auftretende Neointimahyperplasie den Blutzuffluss übersteneter Gefäßabgänge zu verschließen. Weiterhin soll eine Sondierung des Aneurysmas für ein zusätzliches Anbringen von Coils problemlos möglich sein, wodurch auch hier das Zweifache Therapiekonzept erfolgen kann.

### **2.6. Fragestellung und Zielsetzung**

Intrakranielle Aneurysmen sind keine seltenen Anomalien und neigen im Laufe des Lebens häufiger zur Ruptur mit einer Einblutung in den Subarachnoidalraum. Sie sollten deshalb frühestmöglich diagnostiziert und behandelt werden. Wie erwähnt stehen zwei Therapiekonzepte zu Verfügung: durch das offen chirurgische Clipping-Verfahren oder die minimalinvasiven endovaskulären Therapiemöglichkeiten.

Obwohl zahlreiche Flow diverter-Studien zuverlässige Ergebnisse liefern, so ist für eine garantierte Aneurysma-Okklusion eine Doppeltherapie aus Stent-assistiertem-Coiling heute immer noch die Therapie der Wahl. Dabei kann das zusätzliche Coiling bedingt durch das enge Maschensystem der FD deutlich erschwert werden. Ein weiterer Nachteil des engmaschigen Aufbaus ist die Fremdmaterial-getriggerte Neointimabildung, welche bei einer zu starken Hyperplasie die Blutversorgung von übersteneten Gefäßabschnitten unterbinden kann. Der Blutkreislauf darf jedoch nicht unterbrochen werden, um eine ausreichende Versorgung des Gehirns zu gewährleisten.

Um dieses Problem zu lösen wurde von der Firma Acandis, Pforzheim, DE, der Hybrid Stent entwickelt. Ziel der vorliegenden Untersuchungsreihe war es war es, an 12 New Zealand White Kaninchen die Erprobung von 24 dieser Stent-Prototypen, bei der Aneurysmabehandlung vorzunehmen und die Ergebnisse auszuwerten.

### **Zu evaluieren war dabei:**

1. Navigierbarkeit des Führungssystems
2. Positionierung, Reposition und Expansionsverhalten
3. Flexibilität innerhalb des Gefäßes
4. Sichtbarkeit unter Anwendung
5. Okklusionsrate des Aneurysmas
6. Offenheitsrate von überstenteten Gefäßabgängen
7. Ausbildung einer Neointima und daraus resultierende Gefäßstenose
8. Möglichkeit der Sondierung des Aneurysmas für ein zusätzliches Coiling

### **3. Material und Methode**

Um die Wirksamkeit und die Effizienz dieses neu entwickelten Stents zufriedenstellend evaluieren zu können, entschieden wir uns für eine tierexperimentelle Versuchsreihe. Der dazugehörige Antrag wurde entsprechend der Vorgaben durch die Ethik-kommission der Universität des Saarlandes kontrolliert und genehmigt.

#### **3.1. Tiermodell und Vorbereitungen**

Für dieses Tierexperiment eignen sich bekanntermaßen hervorragend Laborkaninchen der „New Zealand White Rabbits“-Rasse. Die Tiere wurden vor der Stentintervention dem seit 1999 etabliertem „Elastase-induziertem-Bifurkations-Aneurysmamodell“ unterzogen (16,39). Die hierbei durch das Enzym Elastase erzeugten Aneurysmen zeigen durch ihre Größe und Beschaffenheit große Ähnlichkeiten zu den intrakraniellen Aneurysmen des Menschen. Dies ist eine Grundvoraussetzung bei der Auswahl des Tiermodells um optimale und brauchbare Daten zu erhalten, welche auch auf den Menschen übertragen werden können (16). Die Lokalisation für unsere Aneurysmeninduktion war die rechte A. carotis der Tiere direkt nach ihrem Abgang aus dem Truncus brachiocephalicus. Dieser besitzt ähnlich wie der A. basilica des Menschen - einen Durchmesser von ca. 3- 5 mm (3) und ist darüber hinaus zusätzlichen Scherkräften ausgesetzt, die ebenfalls Ähnlichkeiten zu den Scherkräfte der Bifurkationsaneurysmen des Menschen aufweisen (3,16).

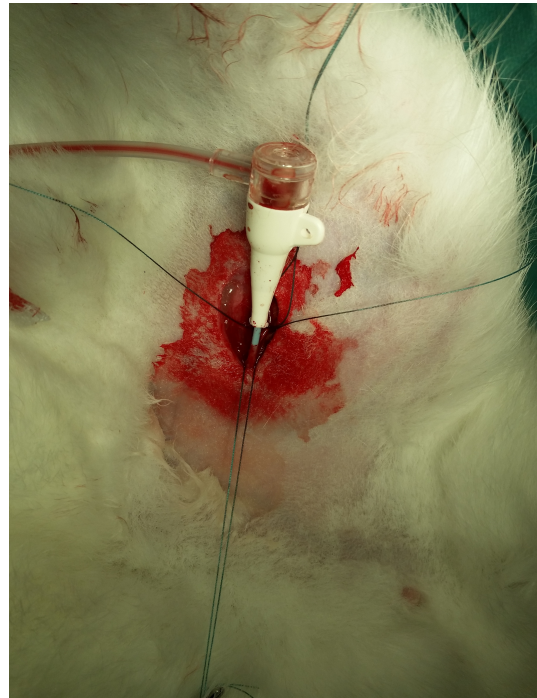
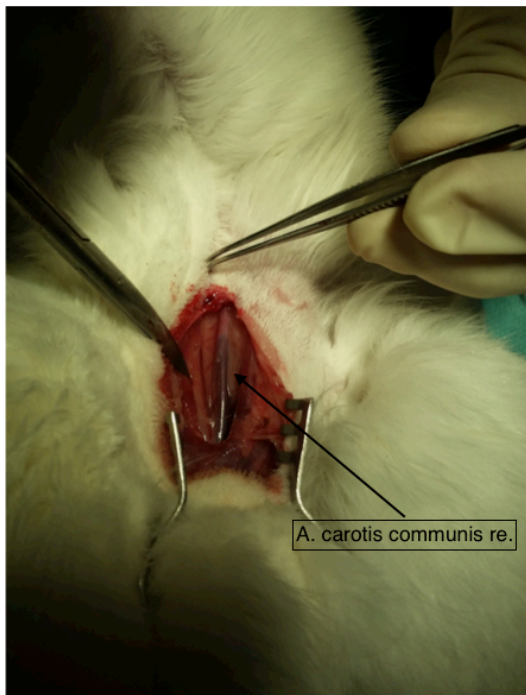
### **3.2. Anästhesie**

Bevor die Narkose der Tiere eingeleitet werden konnte, mussten diese zunächst aus ihren jeweiligen Gehegen entnommen sowie gewogen werden und anschließend unter stressfreien Bedingungen in den Operationsraum transportiert werden. Durch eine Wartezeit von wenigen Minuten konnte sich Herzfrequenz normalisieren und das dem Körpergewicht angepasste Narkosegemisch, bestehend aus Ketamin (60 mg pro kg Körpergewicht) und Xylazin (Rompun 2%, 6 mg pro kg Körpergewicht) i.m in die Oberschenkelmuskulatur der Tiere appliziert werden.

Je nach Größe und Gewicht der Tiere tritt die Wirkung des Narkotikums innerhalb von 10 Minuten ein und hält im Durchschnitt 30 Minuten. Innerhalb dieser 30 Minuten wurden durch die Rasur der Ohrrückseite jeweils die laterale Ohrvene freigelegt und nach einer Flächendesinfektion eine Dauerverweilkanüle eingelegt mit der Möglichkeit, die Narkose (bestehend aus dem gleichen Gemisch Ketamin und Rompun auf 10 ml NaCl 0,9%) aufrecht zu erhalten. Die Flussrate musste sich auch hier nach Gewicht und Größe richten und betrug im Mittel 2,5 ml/h mit einer Standardabweichung von 1,2 ml/h. Vor Schutz einer Austrocknung der Augen, wurden die empfindlichen Bindehäute der Kaninchen mit einer Augensalbe behandelt und anschließend mittels Klebestreifen verschlossen.

### **3.3. Induktion des Aneurysmas**

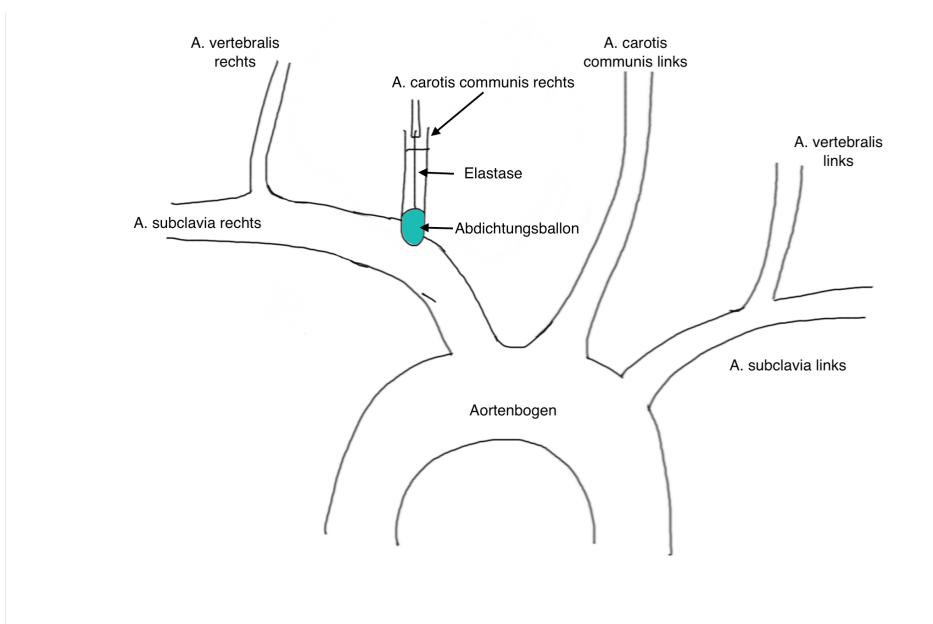
Nach dem erfolgreichen Einbringen der Verweilkanüle fand im Anschluss eine großflächige Desinfektion des Operationsgebietes mit einer Iodlösung statt. Das Op-Gebiet wurde anschließend steril abgedeckt. Die Hautinzision erfolgte mit einem 3-4cm langen Längsschnitt, rechts paramedian vom Kehlkopf, der bis zum Erreichen des M. Sternocleidomastoideus als Orientierungsmarke diente. Lateral dieses Muskels wurde anschließend die gesuchte A. carotis communis so weit wie möglich freigelegt und am kranialen Oberrand mit einem Faden (Stärke 3-0) ligiert. Anschließend wurden zwei weitere Fäden jeweils medial und kaudal um die Arterie geschlungen, um eine optimale Fixierung der Katheterschleuse zu gewährleisten.



**Abbildung 16 u. 17:** Darstellung der freigelegten A. carotis communis rechts sowie der im Anschluss angebrachten 3F-Schleuse. Quelle: eigene Darstellungen.

Damit die von uns verwendete 4-F-Gefäßschleuse angeschlossen werden konnte, wurde unter vorsichtigem Zug des kaudalen Fadens der Blutfluss unterdrückt und mithilfe einer Mikroschere kaudal der Ligaturstelle ein 2 mm großer Schnitt gemacht. Anschließend konnte die Gefäßschleuse samt Führungsdraht in Blutflussrichtung eingeführt werden. Hierbei muss sowohl die Einführung der Gefäßschleuse als auch die Wiederöffnung des abgedrückten Blutflusses optimal aufeinander abgestimmt sein.

Anschließend erfolgte die erste kontrastmittelgestützte angiographische Aufnahme, um einen genauen Überblick über den Abgang der Arterie aus dem Truncus brachiocephalicus darzustellen.



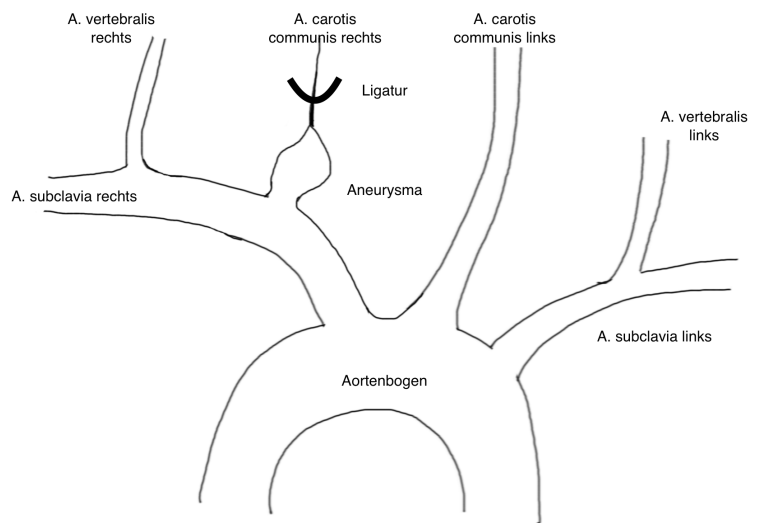
Nach erfolgreicher Aufnahme wurde dann ein 3-F-Fogarty-Ballonkatheter bis zu dem Gefäßabgang vorsichtig vorangeschoben und anschließend mit einem 50/50 Gemisch

**Abbildung 18:** Skizze Schritt 1 der Aneurysma-Induktion. Quelle: eigene Darstellung.

bestehend aus Natriumchlorid (NaCl) 0,9% und Kontrastmittel geblockt. Mittels einer weiteren DAS-Aufnahme konnte dann die Abdichtung dieses so isolierten Gefäßabschnittes überprüft werden.

Konnte ein absoluter Verschluss ohne Kontrastmittelverlust bestätigt werden, bestand der nächste Schritt darin, 100 U Schweine-Elastase, unter mehrfacher Aspiration mit dem Ziel der Vermischung von Medikament und Blut, über den Mikrokatheter in das Gefäßlumen zu injizieren. Es ist nämlich sehr wichtig, eine gleichmäßige Verteilung des Enzyms im Gefäßlumen zu erreichen.

Nachdem das Enzym für eine Dauer von 20 Minuten auf die Gefäßwand einwirken konnte, wurde das Elastase-Gemisch wieder aspiriert. Im Anschluss wurde der Ballonkatheter entblockt, herausgezogen und der Mikrokatheter samt Schleuse entfernt. Nachdem keine Fremdmaterialien mehr im Gefäß waren, wurde

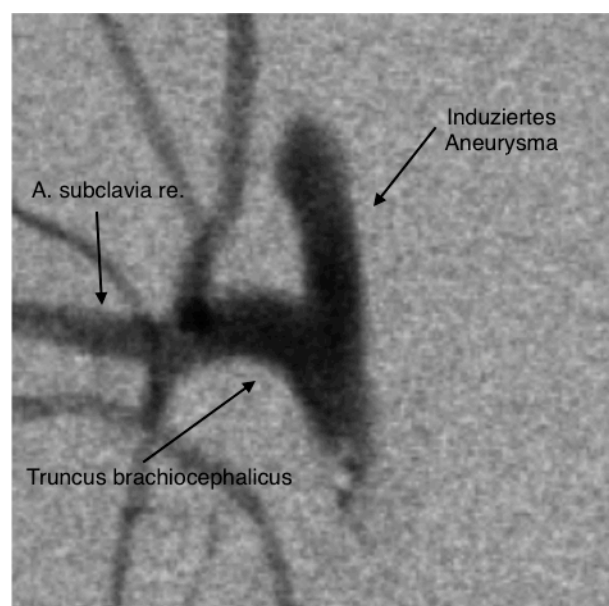


**Abbildung 19:** Skizze Schritt 2 der Aneurysma-Induktion. *Quelle: eigene Darstellung.*

dieses mit dem mittleren Faden proximal der Arteriotomie verschlossen.

Der dritte weiter kaudal liegende Faden wurde leicht in Richtung des Abgangs der Arterie verschoben und an dieser Stelle zugeknotet, wodurch hier ein sackförmiges Aneurysma entstand. Es ist wesentlich, das Prozedere bei allen Tieren der Versuchsreihe so exakt wie möglich zu replizieren, da durch die Höhe dieser Ligatur die Größe bzw. Fläche

sowie das Volumen des Aneurysmas variieren können (18,92), aber trotzdem



**Abbildung 20:** DSA Aufnahme vom fertigen Aneurysma. *Quelle: eigene Darstellung.*



vergleichbare Ergebnisse entstehen sollen.

Zum Abschluss wurde das epifasziale Gewebe und die Haut zugenäht und mittels eines Histoacrylkleber verklebt. Spätere Manipulationen durch die Tiere selbst, die den Wundverschluss verzögern könnten, können so weitestgehend vermieden werden.

Ca. 20-25 Minuten nach Narkoseausleitung waren die Kaninchen wach und in einem guten Zustand, so dass sie nach 15 Minutiger Überwachung wieder in ihr Gehege kamen. Die Dauer der Aneurysma-Induktion dauerte zwischen 50 und 70 Minuten je Kaninchen.

### **3.4. Endovaskuläre Materialien**

#### **3.4.1. Aufbau und Implantation des Prototyps**

Der von uns erprobte sich selbstexpandierende Stent der Firma Acandis (Pforzheim, Deutschland) ist konstruiert auf dem Wirkungsprinzip herkömmlicher Flow diverter. Aufgebaut aus einem 50 µm dicken platinhaltigem Einzeldraht, entsteht durch eine komplette Biegung des Drahtes an beiden Enden die engmaschige Stentkonstruktion. Die offenen Drahtenden sind mittels einer strahlenundurchlässigen Hülse in der Mitte des Stents miteinander verbunden, welche zusätzlich die Stentposition während Ausrichtung anzeigt.

Mit 10 Kammern pro Umfang, bestehend aus 20 Drähten im Querschnitt und einem Durchmesser von 4,5 mm, weist der Stent eine Porosität von jeweils 84,3% / 87,7% / 87,1% und 82, 8%, sowie eine Porendichte von 1 / 0,8 / 0,85 und 1,15 Poren / mm<sup>2</sup> bei einer ungehinderten expandierten Konfiguration und in Gefäßen mit jeweils 4, 3 bzw. 2 mm Durchmesser (Berechnung auf der Grundlage geometrischer Daten).

Die Schleifen, welche die Stentenden bilden, wurden für die bessere Positionierbarkeit innerhalb des Gefäßes ausgeweitet und für eine bessere Sichtbarkeit mit röntgenundurchlässigen Stentmarkern versehen.

Das Anbringen des Stents innerhalb des jeweiligen Gefäßes erfolgt letztendlich mit einem 2 French Mikrokatheter. Die Stauchung des Stents in den Trägergefäßen mit den jeweiligen Durchmessern von 2 mm, 3 mm und 4 mm beträgt je 7%, 18% bzw. 36%.

### **3.4.2. Antikoagulation**

Da sich aus früheren Studien eine Antikoagulation der Tiere als Prophylaxe der Stentthrombosen als sinnvoll erwies, entschieden wir uns diese auch durchzuführen. Sie bestand aus einer Kombination ASS (10mg/kg) und Plavix (Clopidogrel 10mg/kg), die beginnend 3 Tage vor der Operation bis zur Explantation dem Trinkwasser beigemischt wurde. Derzeit stellt diese kombinierte Antikoagulation den Standard dar und konnte sich in mehreren Studien gegenüber anderen Thrombozyten-Aggregationshemmern wie beispielsweise Prasugrel oder Ticlopidin durchsetzen(13,35).

Auch während des Implantationsverfahren wurde vorsichtshalber die Spülflüssigkeit mit Heparin versetzt (5000 IE auf 500 ml NaCl), um eine manipulationsbedingte Thrombenbildung so gut wie möglich zu vermeiden.

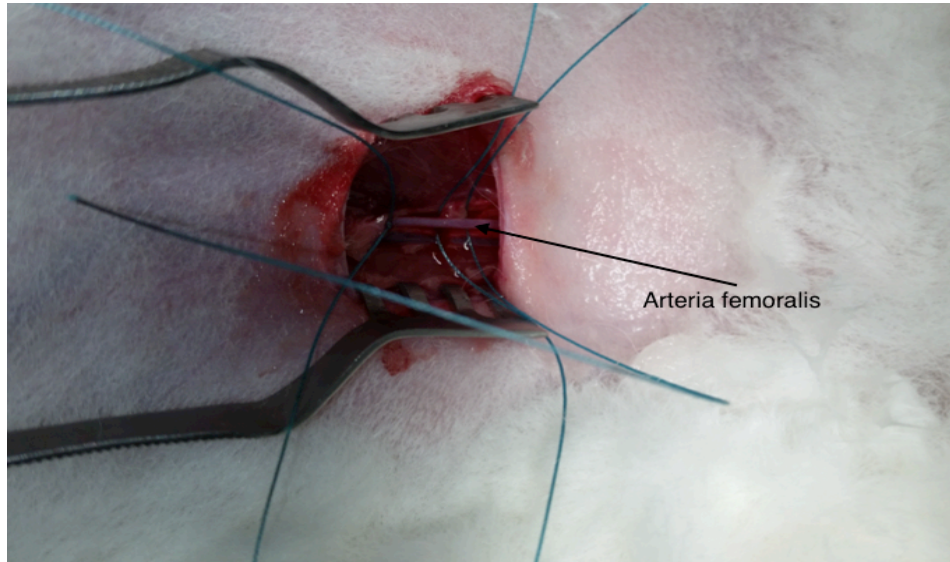
### **3.5. Endovaskuläre Intervention**

Entsprechend den Erfahrungen unseres Instituts (83) aus ähnlichen Experimenten reihen der Vergangenheit sowie den Ergebnissen anderer Studien (24) entscheiden wir uns, auch hier innerhalb der ersten drei Wochen nach der Aneurysma-Induktion auf weitere operative Eingriffe zu verzichten, um die Tiere zu schonen und den Wachstumsprozess der Elastase-induzierten Aneurysmen nicht zu stören

Nach der dreiwöchigen Regenerationsphase wurden die Tiere für die Stentimplantation wie zuvor bei der Aneurysma-Induktion stressfrei aus ihrem Gehege in den Operationsraum befördert und nach einer kurzen Wartezeit in Narkose versetzt. Anschließend wurde das Operationsgebiet rasiert, was im jetzigen Fall die rechte Leiste Tiere war. Nachdem alle Vorkehrungen abgeschlossen worden waren, die Tiere desinfiziert und steril abgedeckt waren, konnte mittels einem ca. 3 bis 4 cm langem Schnitt entlang der Hautspaltlinie, der sogenannten Langer-Linie, die Operation begonnen werden. Entsprechend dem Freilegen der A. carotis interna bei der Aneurysma-Induktion, musste hier auf einer ähnlichen Art und Weise die Arteria femoralis frei präpariert werden. Besonders zu beachten Die Schonung des mitlaufenden Nervus femoralis war besonders zu beachten, weil es bei dessen Reizung zu muskulären Kontraktionen kommt, welche die operative Tätigkeit erschweren können.

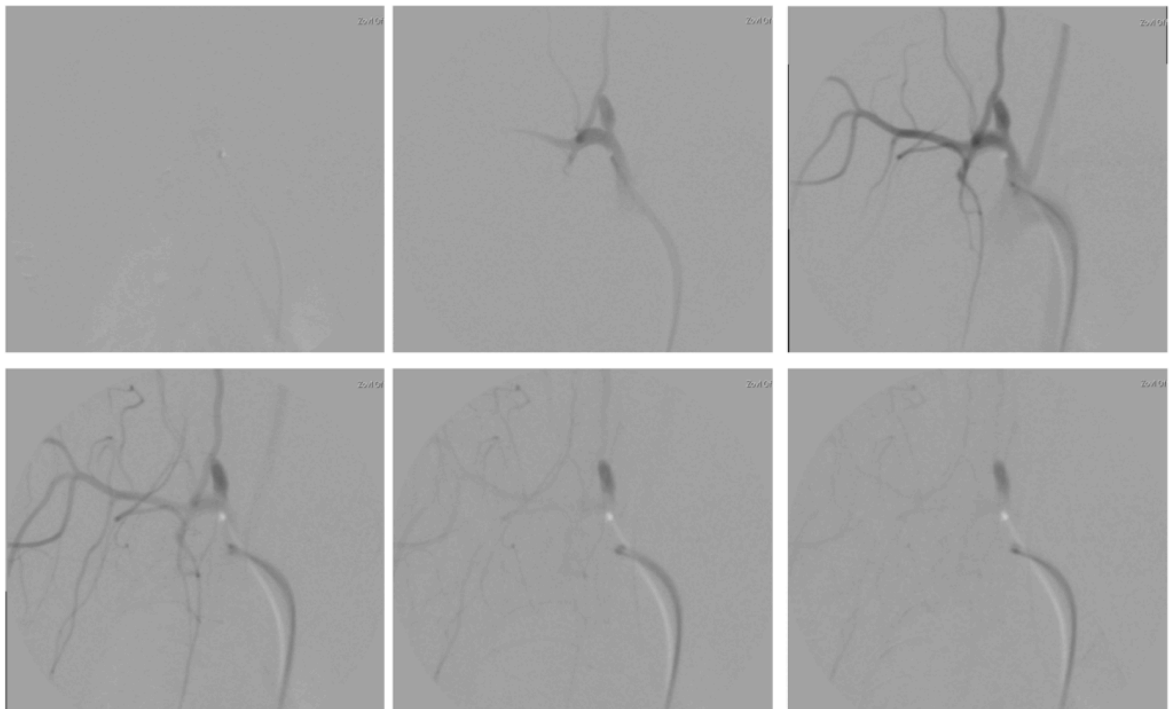
Nach der erfolgreichen Freilegung und Isolierung der Femoralis-Arterie konnte diese mittels zwei nicht resorbierbarer Fäden (Durchmesser 2-0) umschlungen und dann mit

dem distal liegenden Faden legiert werden. Anschließend wurde mithilfe der Gefäßschere eine Arteriotomie kranial der Ligatur durchgeführt. Unter vorsichtigem Zug des Fadens wurde dann eine 3-F-Gefäßschleuse samt Führungsdraht ins Gefäß eingeschoben und fixiert.



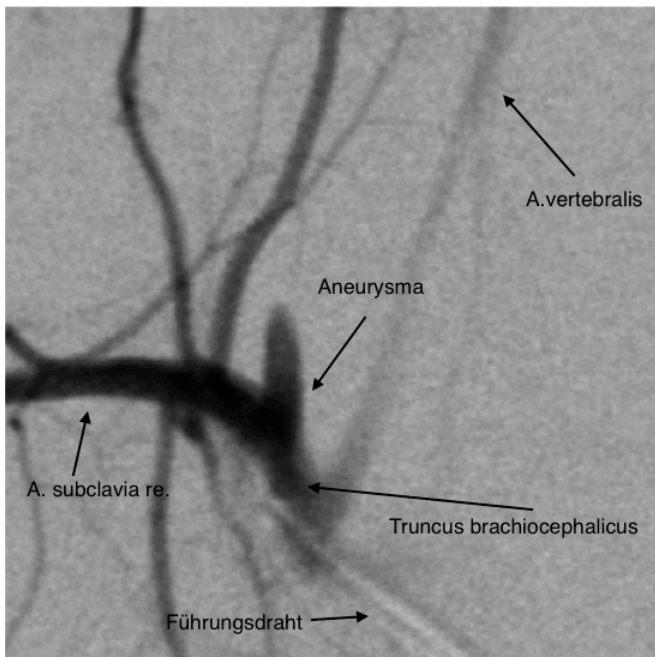
**Abbildung 21:** Freigelegte A. femoralis sowie der im Hintergrund verlaufende Nervus femoralis. *Quelle: eigene Darstellung.*

Im Anschluss konnte zur Beurteilung des Aneurysmas, sowie vor jedem weiteren Interventionsschritt mittels kontrastmittelgestützter DSA-Aufnahme ein Überblick geschaffen werden.

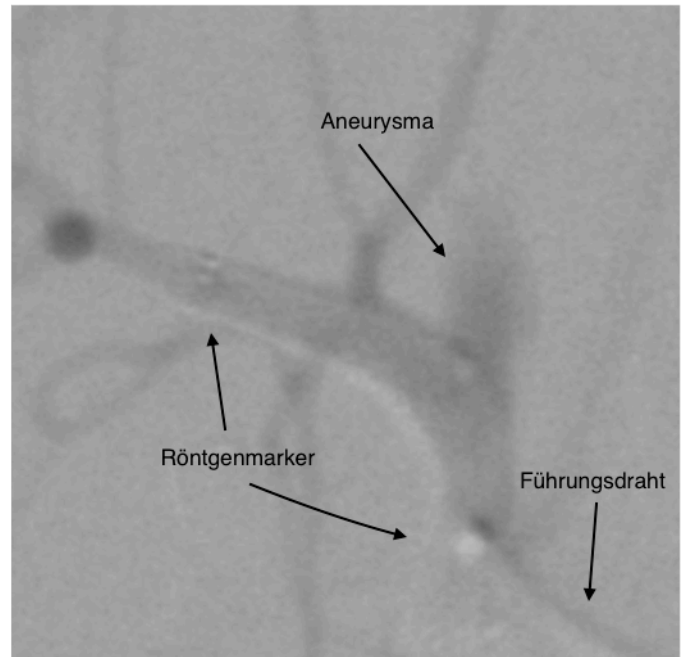


**Abbildung 22:** DSA-Serie zur Aneurysmabeurteilung vor Stentimplantation. *Quelle: eigene Darstellung.*

Im Vergleich zu den DSA-Aufnahmen der Aneurysma-Induktion, wurde hier das Kontrastmittel weiter distal über die Arteria femoralis und somit gegen den Blutfluss gespritzt, was die Bildqualität durch die schnellere Kontrastmittelausspülung leicht beeinflussen kann. Dabei sind oft größere Mengen an Kontrastmittel notwendig als bei der Applikation innerhalb der A. carotis.



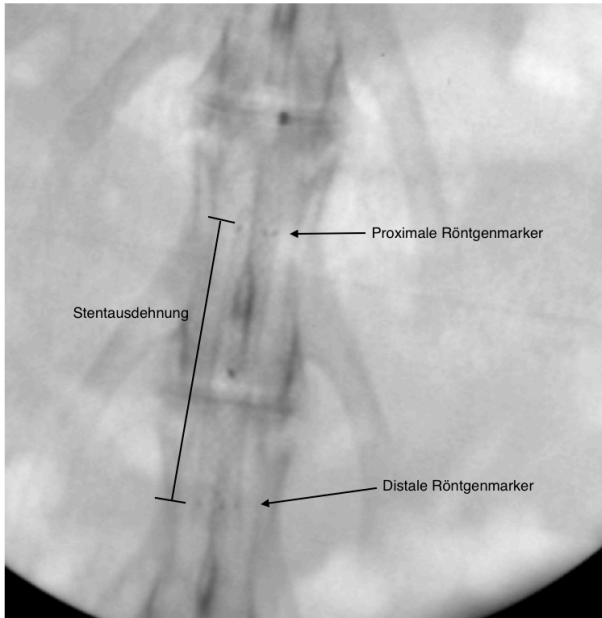
**Abbildung 23:** DSA-Übersichtsaufnahme zur Aneurysma-Beurteilung mit allen erkennbaren Strukturen. *Quelle: eigene Darstellung.*



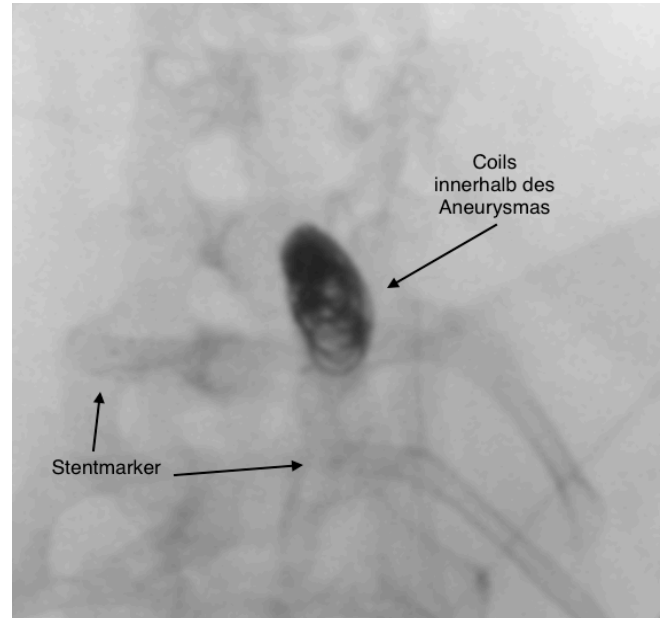
**Abbildung 24:** DSA-Aufnahme nach Stentimplantation. *Quelle: eigene Darstellung.*

Damit der Stent anschließend positioniert werden konnte, wurde über einen Mikroführungsdraht der Mikrokatheter bis hinter dem Aneurysmahals in die linke A. subclavia vorgeschoben und dort platziert. Anschließend wurde der Führungsdraht entfernt und der Stent, welcher auf ein Führungssystem vormontiert wird, in die Schleuse eingebracht. Am Aneurysma selbst konnte durch vorsichtiges Vorschieben des Transportdrahtes bei gleichzeitigem Zurückziehen des Mikrokatheters der Stent freigesetzt werden. Dabei war, sofern der Stent noch nicht vollständig freigesetzt worden ist und die proximalen Röntgenmarker des Stents die Katheter-Spitze nach proximal nicht überragten, eine Korrektur der Stentposition jederzeit möglich. Nach der/die Korrektur/en konnte mithilfe einer DSA-Aufnahme die Lage kontrolliert werden. Wurde die optimale Position erzielt, konnte das Führungssystem entfernt und eine weitere Serienaufnahme zur Kontrolle, der nun neuen intraaneurysmalen Flussverhältnisse gemacht werden, welche für den Aneurysmaverschluss notwendig ist. Bei fast allen Stents konnte eine Stase des Kontrastmittels innerhalb des Aneurysmas beobachtet werden.

Für einen späteren Vergleich der Neointima-Hyperplasie sowie der Beurteilung der Offenheitsrate von den überstenteten Gefäßen, wurde bei allen Tieren ein weiterer Stent innerhalb der Bauchaorta implantiert. Zusätzlich wurde bei jeweils einem Tier jeder Versuchsgruppe ein Coiling durchgeführt.



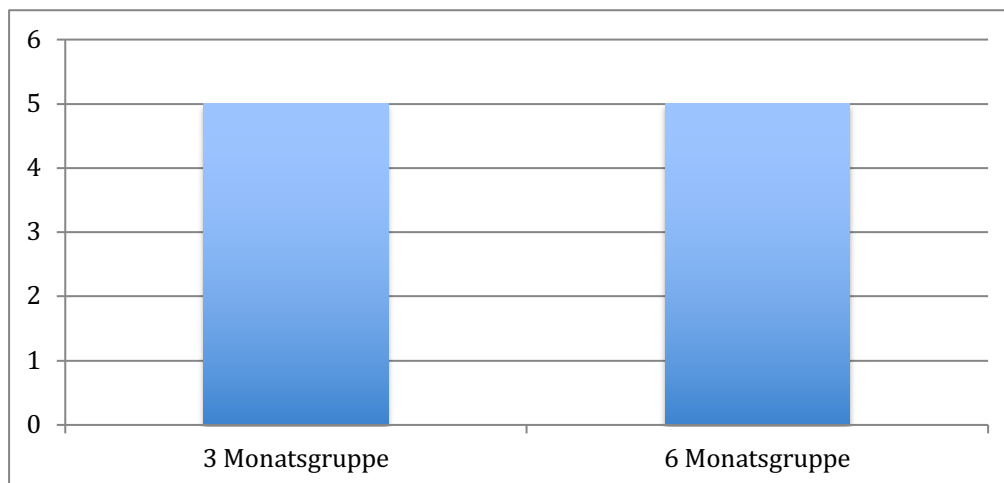
**Abbildung 25:** Übersichtsaufnahme des Stents innerhalb der Bauch-Aorta.  
*Quelle: eigene Darstellung.*



**Abbildung 26:** Übersichtsaufnahme des zusätzlichen Coiling-Exemplares.  
*Quelle: eigene Darstellung.*

Nachdem die Interventionen abgeschlossen waren, konnten alle Fremdmaterialien entfernt, die Arteria femoralis mit dem proximalen Faden ligiert und alle Wunden ordnungsgemäß verschlossen werden. Anschließend an die Narkoseausleitung wurden die Kaninchen, bevor sie zurück ins Gehege transportiert wurden etwa einer Stunde unter Beobachtung gestellt.

### 3.6. Gruppeneinteilung



**Diagramm 1:** Verteilung der Tiere auf die Gruppen.

#### 3.6.1. Kontrollgruppe

Je ein Kaninchen wurde in den beiden Gruppen mit einem zusätzlichem Coiling behandelt. Diese Tiere stellten die Kontrollgruppe dar. So war für beiden Gruppen ein direkter Vergleich hinsichtlich der Effektivität der Therapiemaßnahmen; mit und ohne Coiling möglich.

#### 3.6.2. Gruppe 1 (3-Monatsgruppe)

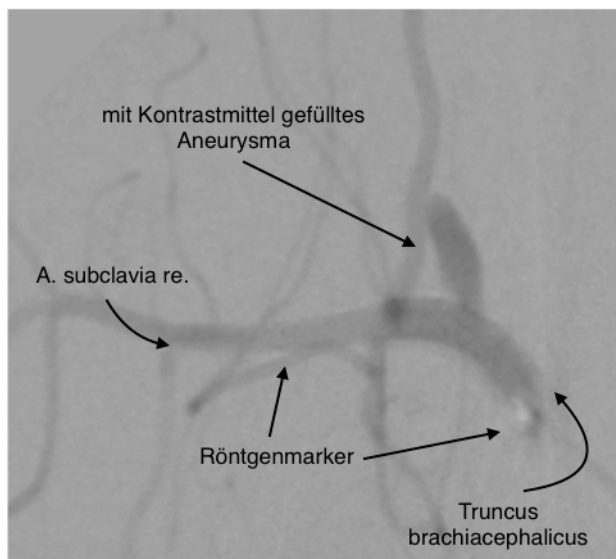
Die Kurzzeitgruppe beinhaltete 5 Tiere (n=5) sowie das zusätzliche gecoilte Kontrolltier, die über einen Zeitraum von drei Monaten beobachtet und abschließend angiographisch und histologisch untersucht wurden. Insgesamt waren somit in dieser Gruppe 12 Stents implantiert worden. Jedes Kaninchen erhielt je einen Stent für die aneurysmale Versorgung und einen zusätzlichen in der Bauchaorta zum Kontrollabgleich. Nur das Kontrolltier erhielt das zusätzliche Coiling. Alle Eingriffe verliefen ohne Komplikationen.

#### 3.6.3. Gruppe 2 (6- Monatsgruppe)

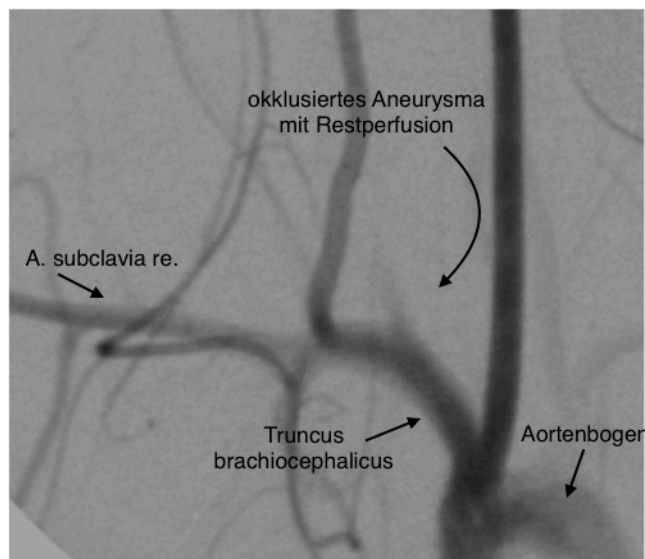
Diese Langzeitgruppe bestand ebenfalls aus 5 Tiere (n=5) und einem Kontrolltier. Sie und wurden über einen Zeitraum von sechs Monaten beobachtet und anschließend untersucht. Ebenso wie in der Kurzzeitgruppe wurden hier 12 Stents implantiert. Je eins zur Aneurysmaversorgung und ein zusätzlichen in der Bauchaorta für den Kontrollabgleich. Das Kontroll-Kaninchen erhielt auch hier ein zusätzliches Coiling. Alle Eingriffe verliefen ebenfalls ohne Komplikationen.

### 3.7. Kontrolluntersuchung und Abschlussangiographie

Für die Befundkontrolle durch die Abschlussangiographie wurden die Tiere wie bei den vorherigen, oben beschriebenen Eingriffen entsprechend vorbereitet und die Operationsgebiete gleichermaßen freigelegt. Über die linke A. carotis communis konnte nach Verschluss der zweiten A. carotis über eine größere 4-F-Schleuse mittels 4-5 ml Kontrastmittel eine kontraststärkere DSA-Aufnahme erfolgen zur besseren Beurteilung der Verschlussrate des embolisierten Aneurysmas.



**Abbildung 27:** DSA Aufnahme über die A. femoralis unmittelbar nach Stentimplantation.  
*Quelle: eigene Darstellung.*

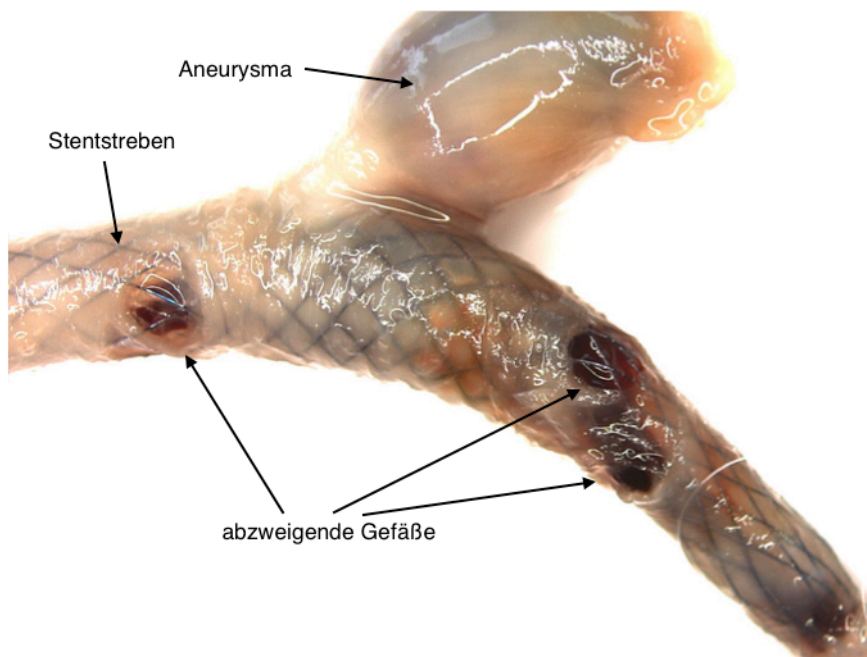


**Abbildung 28:** Kontrastreichere Kontrollaufnahme über die linke A. carotis communis des gleichen Tieres nach 6 Monaten. Zu erkennen ist eine Aneurysma-Okklusion mit einer leichten Restperfusion.  
*Quelle: eigene Darstellung.*

Durch den notwendigen arteriellen Verschluss der zweiten A. carotis waren die Tiere nach Operationsende nicht mehr überlebensfähig, Sie wurden nach der Kontrolluntersuchung unter Einhaltung der gesetzlichen Vorschriften euthanisiert.

### 3.8. Euthanasie der Tiere

Mit einer langsamen, intravenösen Injektion von Phentobarbital (6-9 ml) während der Narkose, konnten die Tiere schmerzlos euthanisiert werden. Nach Reflex-, Puls- und Pupillenkontrolle konnten anschließend Stent-tragenden Gefäßabschnitte aus dem Abgang des Truncus brachiocephalicus und der Aorta abdominalis entnommen werden. Für die Fixation der Präparate wurde eine 3%-PBS gepufferte Formalinlösung verwendet.

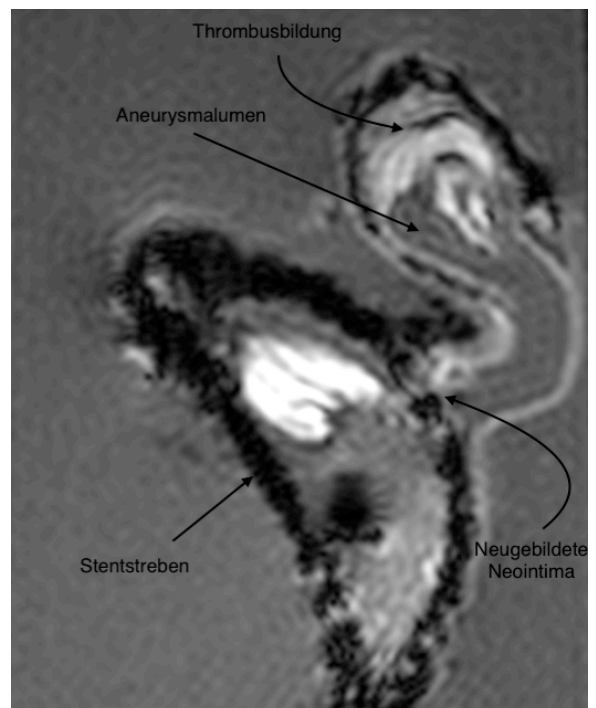


**Abbildung 29:** Truncus brachiocephalicus samt Stent und induziertem Aneurysma.  
*Quelle: eigene Darstellung.*

### 3.9. Spezifische bildgebende Zusatzuntersuchungen

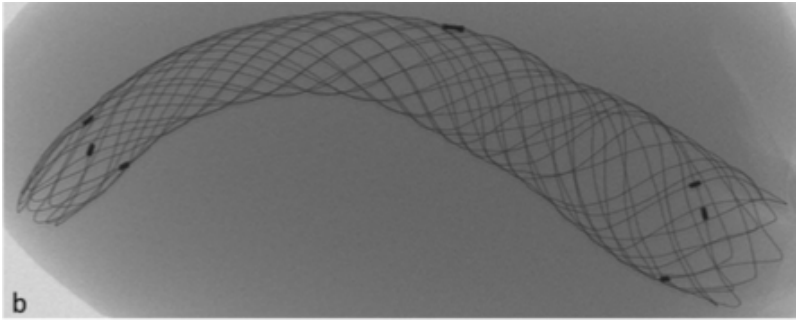
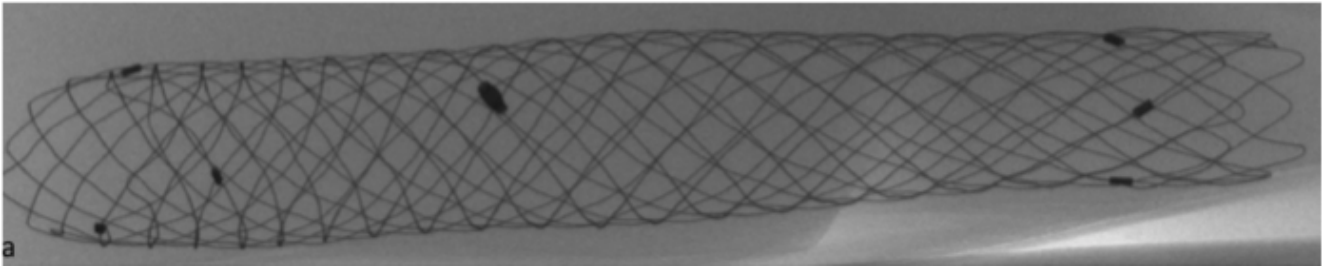
Vor der histologischen Nachuntersuchung konnten die Stents dank der exzellenten Ausstattung des Institutes zusätzliche mittels eines Mikro-CT und Mikro-MRT untersucht werden. Durch diese zusätzlichen Kontrollen konnten wertvolle Informationen im Bezug auf das mögliche Bestehen von Stentbrüchen und/oder der Ausbildung der Neointima sowie weitere wesentliche Informationen gewonnen werden.

Die Micro-CT-Aufnahmen zeigten in allen untersuchten Fällen der vorliegenden Untersuchungsreihe einen intakten Stentaufbau. Es waren keine Stentbrüche oder Stentknicke im Verlauf erkennbar. Innerhalb der aortalen Stents konnte in fast allen Exemplaren eine zentrale Aufweitung beobachtet werden, während die Stents innerhalb des Aneurysma-tragendem Gefäßes ein Durchmesserverkleinerung durch Formanpassung an das Muttergefäß zeigten.



**Abbildung 30:** Mikro-MRT-Aufnahme eines explantierten Truncus brachiocephalicus samt Stent und induziertem Aneurysma. Zu erkennen ist die vollständige Unterbindung des Aneurysmas der Mutterarterie.  
*Quelle: eigene Darstellung.*





**Abbildung 31 a u. b :** Mikro-CT-Aufnahme eines explantierten Stents der Aorta abdominalis (a), welcher gerade und ohne eine Stauchung verläuft, sowie ein explantierter Stent innerhalb des aneurysmatragendem Gefäßes (b) der sich in seiner Form dem Muttergefäß angepasst hat.  
*Quelle: eigene Darstellungen.*

### 3.10. Histologische Untersuchungsmethode

Die entnommenen Explantate wurden zunächst mittels einer gepufferten Formalin-Lösung fixiert und dann durch Alkoholzugabe dehydriert. Im Anschluss wurden die Proben für die histochemische Analyse einem Gemisch aus Ethanol/Technovit® 7200 (1:1) zugefügt und anschließend in reinem Technovit® 7200 vorinfiltriert. Hierbei handelt es sich um ein Kunststoffeinfettssystem auf der chemischen Grundbasis von Glycolmethacrylat, was besonders gut zum Einbetten von mineralisiertem sowie hartem Gewebe geeignet ist. Im nächsten Schritt erfolgte über Nacht mittels eines Exsikkators, bei einer Temperatur von 4°C, eine erste Austrocknung der Präparate. Anschließend wurden die Proben zum wiederholten Festigen in eine kleine Petrischale gegeben, die mit Technovit® 7200 aufgefüllt wurde. Darauf konnten diese Proben mit Hilfe von weißem Licht in einer EXAKT 520 Kammer (Norderstedt, Deutschland) für 10 Stunden gehärtet und anschließend über eine Dauer von weiteren 10 Stunden mit UV-Licht bestrahlt werden. Hieraus entstand jeweils ein polymerisierter Block. Diese Blöcke wurden mittels einer Diamantbandsäge (EXAKT 300/310) in 100-200 µm dicke Scheiben geschnitten und im Anschluss mittels EXAKT 400CS geschliffen und poliert. Die so vorbereiteten Scheiben wurden mittels einer Hämatoxylin/ Eosin-Färbung angefärbt, als Voraussetzung für die histologische Untersuchung.

Für jede Subclavia-Arterie und Abdominal-Arterie wurden transversale Schnitte in drei verschiedenen Regionen (proximal, mittel und zentral) angefertigt. Für die histologische

Untersuchung der Aneurysmen eignen sich besonders axiale Schnitte, aber auch distale Schnitte entlang des Aneurysma-Halses. Zusätzlich wurden Längsschnitte für die Beurteilung von möglichen Stentstenosen angefertigt.

Nach der Mikroskopie (VHX-500F, Keyence, Neu-Isenburg, Deutschland) und der Digitalisierung der Ergebnisse führte ein erfahrener Pathologe die histopathologische Untersuchung beziehend auf das Stentverhalten innerhalb des Aneurysmas tragendem Gefäßabschnittes durch. Zusätzlich erfolgte eine Untersuchung der Neointima-Dicke einschließlich der Beurteilung von möglicherweise aufgetretenen Entzündungen und/oder Fremdkörperreaktionen, welche die Stentstreben in Form von thrombotischem Material umgeben können.

**Zu evaluieren waren folgende Punkte:**

- Thrombosierung des Aneurysmas
- Ausbildung einer endothelialen Schicht (Neointima) entlang der Stentmaschen zur Überbrückung des Aneurysmahalses
- Ausmessung der Neointima und der möglichen Stentstenosen
- Offenheitsrate überstenteter Gefäße

**3.11. Statistische Darstellung der Untersuchungsergebnisse**

Für die statistische Auswertung wurden die Daten der Aneurysmagrößen, die der Okklusionsraten und die der Stärke der neugebildeten Neointima bzw. auch der möglichen Gefäßstenosen mittels SPSS (IBM SPSS Statistica 20.0) analysiert und graphisch aufgearbeitet. Mithilfe des CHI-Quadrat-Verteilungs-Testes wurden die Standardabweichungen bezüglich der Häufigkeit vollständiger Aneurysmaokklusionen in den Stichproben analysiert. Für den Mittelwertvergleich der Stichproben wurde außerdem auch der t-Test (oder Welch-Test, wenn die Varianz inhomogen war) angewandt. Hierbei ist  $p \leq 0.05$  als statistisch signifikant definiert.

## 4. Ergebnisse

Insgesamt wurde jeweils an 12 Kaninchen ein Aneurysma an der A. Carotis interna induziert und anschließend mittels des Hybrid- Prototypen der Firma Acandis, Pforzheim DE versorgt. Des Weiteren bekamen alle Tiere zum Kontrollbereich einen weiteren Stent in der Aorta abdominalis implantiert. Ferner wurde bei den beiden Kontroll-Kaninchen jeder Versuchsreihe ein zusätzliches Coiling eingebracht. Alle Interventionen verliefen komplikationslos und wurden sehr gut von den Tieren toleriert. Auch die Explantation der Prototypen erfolgte ohne nennenswerte Probleme.

### 4.1. Größenverteilung der Aneurysmen innerhalb der Gruppen

Die Größenverteilung der erzeugten Aneurysmen war - wie zu erwarten - dem humanen intrakraniellen Aneurysmen sehr ähnlich. Sie sah wie folgt aus:

	Mittelwert (mm)	Standardabweichung (mm)
Halsbreite	3,58	0,97
Aneurysmabreite	3,11	0,66
Aneurysmahöhe	7,41	1,72
Quotient (Breite/Höhe)	0,92	0,22

**Tabelle 1:** Mittelwerte und Standardabweichung der ausgemessenen Aneurysmen.

#### 4.1.1. Größenverteilung innerhalb der 3-Monatsgruppe

Gruppe	Nr.	Parent vessel Size, p/d (mm)	Halsbreite (mm)	Quer-durchmesser (mm)	Höhe (mm)	D/N Ratio	Zusätzliche Behandlung
3 Monatsgruppe	1	2.6/2.1	3,32	2,77	6,34	0,8	
	2	2.8/2.2	3,35	2,49	6,16	0,7	
	3	2.8/2.3	4,71	3,07	10,81	0,7	
	4	2.5/2.6	3,04	1,98	5,93	0,7	
	5	3.1/2.3	2,34	2,77	4,80	1,2	
	6	2.7/2.0	2,63	2,77	7,71	1,1	Coilingexemplar

**Tabelle 2:** Größe der einzelnen Aneurysmen in der Kurzzeitgruppe.

#### 4.1.2. Größenverteilung innerhalb der 6-Monatsgruppe

Gruppe	Nr	Parent vessel Size, p/d (mm)	Halsbreite (mm)	Querdurchmesser (mm)	Höhe (mm)	D/N Ratio	Zusätzliche Behandlung
6 Monatsgruppe	1	3.1/2.3	4,68	3,42	8,65	0,7	
	2	2.9/2.3	3,12	2,87	5,96	0,9	
	3	2.9/2.1	2,01	2,73	6,74	1,4	
	4	3.2/2.4	4,25	4,50	8,18	1,1	
	5	3.5/2.5	4,96	3,79	10,09	0,8	
	6	3.5/2.4	4,55	4,13	7,77	0,9	Coilingexemplar

Tabelle 3: Größe der einzelnen Aneurysmen in der Langzeitgruppe.

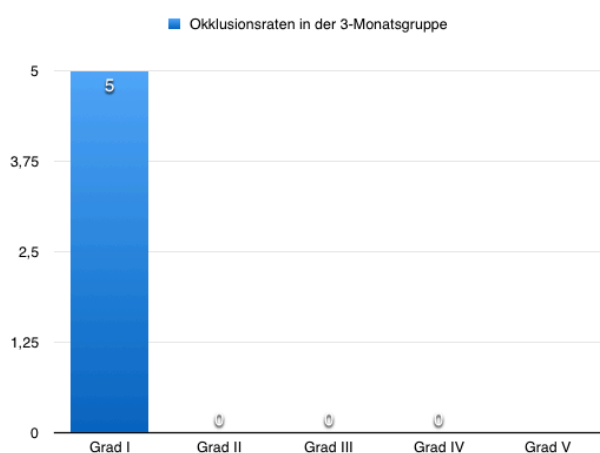
#### 4.2. Angiographische Verschlussrate der Aneurysmen

##### 4.2.1. Klassifikation der Verschlussrate

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

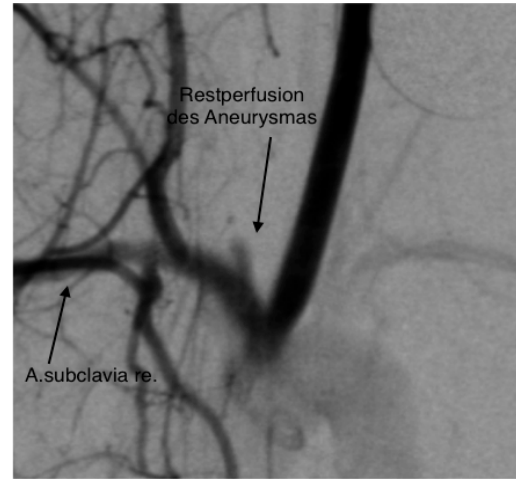
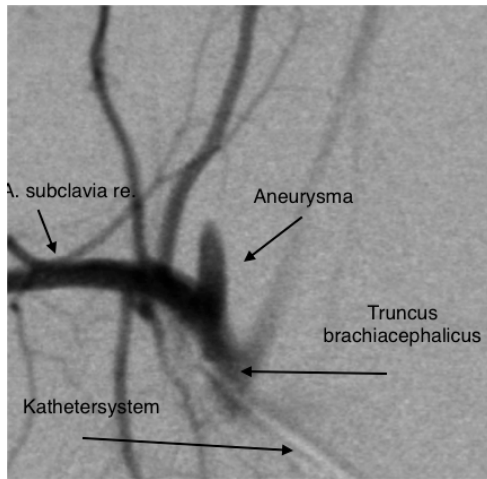
Tabelle 4: Einteilung der angiographischen Restperfusion der Aneurysmen nach der 5-Punkte-Skala nach Kamran.

##### 4.2.2. Verschlussrate in der 3- Monatsgruppe



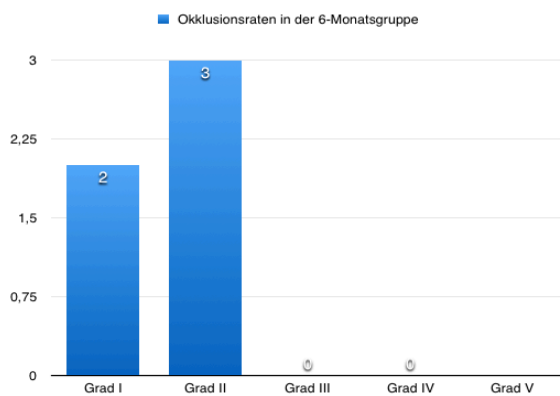
Der Aneurysmaverschluss in der 3-Monatsgruppe zeigte eine Okklusionsrate von Grad I, mit der Tendenz Richtung Grad II. Jedoch konnte keinem Aneurysma ein ausreichender Verschluss nach dreimonatigem Verlauf nachgewiesen werden.

Diagramm 2: Überblick der Okklusionsrate nach drei Monaten.



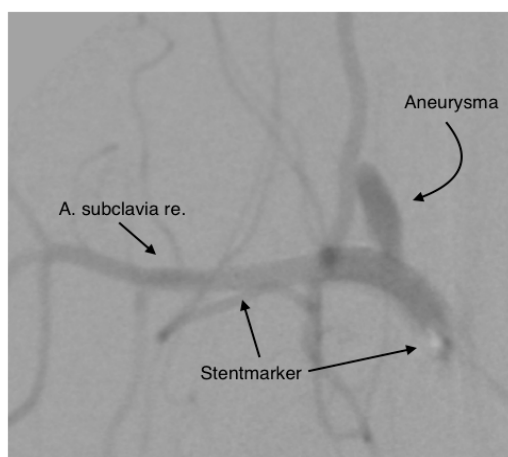
**Abbildung 32 und 33:** DSA Aufnahme des gleichen Aneurysmas unmittelbar nach Stentimplantation (31) sowie nach drei Monaten (32) mit dem Nachweis einer Restperfusion des Aneurysmas. *Quelle: eigene Darstellungen.*

#### 4.2.3. Verschlussrate in der 6 Monatsgruppe

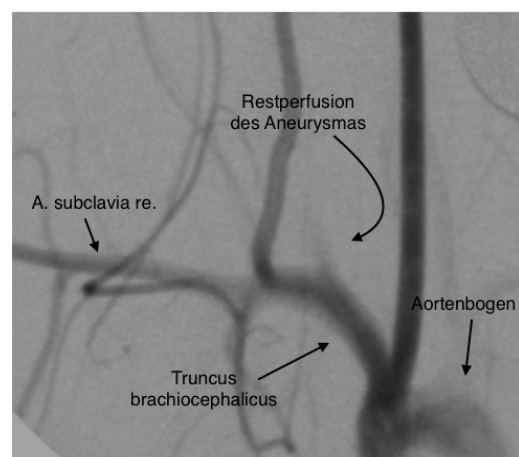


**Diagramm 3:** Überblick der Okklusionsrate nach 6 Monaten.

Die Okklusionsraten in der 6-Monatsgruppe (P-Wert = 0,016) zeigten eine signifikante Steigerung im Vergleich zur 3-Monatsgruppe (P-Wert=0,013). Es zeigt sich somit eine disproportionale Abhängigkeit zwischen Behandlungsdauer und Okklusionsrate der Zeitdauer.



**Abbildung 34:** DSA Aufnahme unmittelbar nach Stentimplantation. *Quelle: eigene Darstellung.*



**Abbildung 35:** DSA Aufnahme des gleichen Tieres nach 6 Monaten. Lediglich eine kleine Restperfusion ist zu erkennen. *Quelle: eigene Darstellung.*

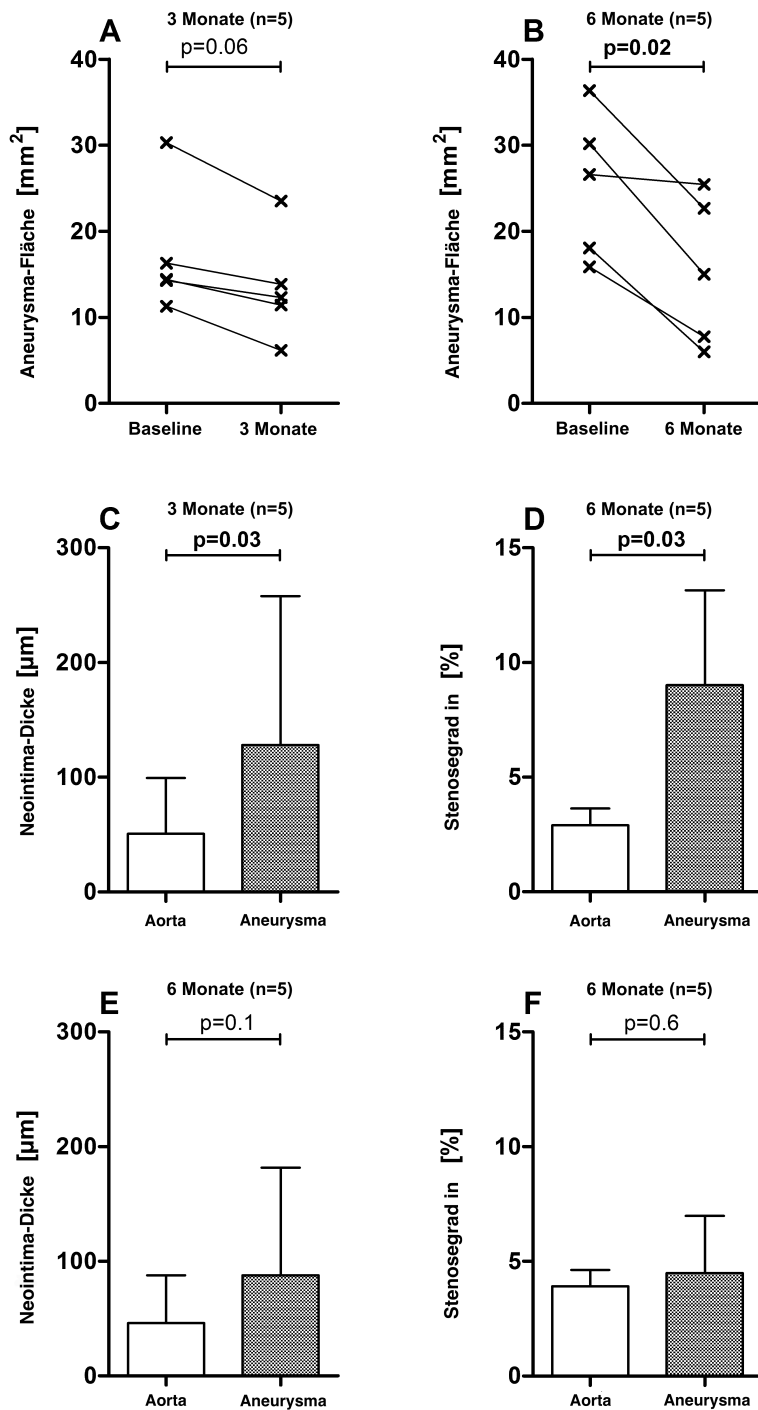
#### 4.2.4. Übersicht der Verschlussraten

	Nr.	Aneurysma-Größe vor Implantation	Aneurysma-Größe nach Implantation	Okklusionsrate in Prozent	Okklusionsrate
<b>3 Monatsgruppe</b>	1	16,28	13,84	15%	I
	2	14,41	11,42	21%	I
	3	30,31	23,52	22%	I
	4	11,28	6,16	45%	I
	5	14,27	12,3	14%	I
<b>6 Monatsgruppe</b>	1	26,59	25,44	4%	I
	2	15,86	7,75	51%	II
	3	18,06	5,98	67%	II
	4	30,17	15,01	50%	II
	5	36,35	22,66	38%	I

**Tabelle 5:** Übersicht und Einteilung der Verschlussraten beider Gruppen nach der 5-Punkte-Skala und in %.

Okklusionsrate	N	Mittelwert in %	Standardabweichung in %
<b>3 Monatsgruppe</b>	5	23,47	12,79
<b>6 Monatsgruppe</b>	5	42,05	23,50
<b>P-Wert</b>		0,013	0,016

**Tabelle 6:** Mittelwert, Standardabweichung und P-wert der Okklusionsrate in %



**Diagramm 4:** Graphische Darstellung der ausgearbeiteten statistischen Daten.

(Abb. A und B) Die eingezeichneten Koordinaten zeigen die Entwicklung der Aneurysmafläche im zeitlichem Verlauf. Auf der Baseline wird die Aneurysmafläche vor der Stent-Implantation ausgewiesen. Anhand des Follow-up in (a) nach drei Monaten und (b) nach sechs Monaten kann so die Entwicklung der aneurysmalen Okklusion dargestellt werden.

Abb.C und E zeigen die Neointima-Dicke der Aorta abdominalis und der A. subclavia (hier definiert als Aneurysma) nach drei Monaten (C) und sechs Monaten (E).

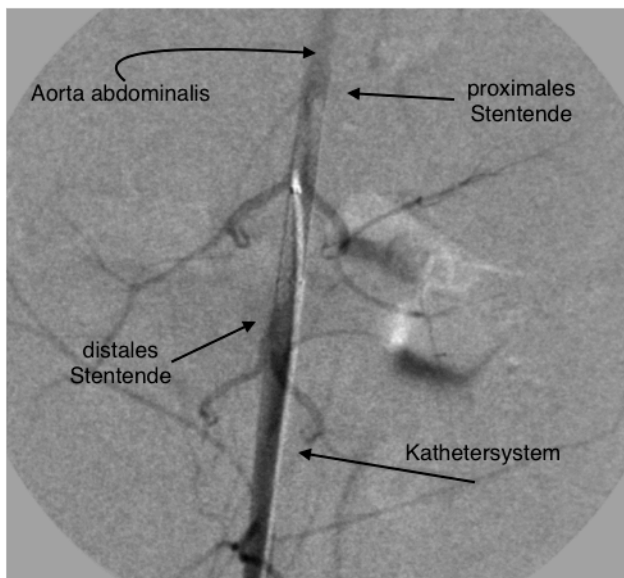
In D und F) sind für die 2 verschiedenen Nachbeobachtungszeiten die Verschlußraten der entstandenen Gefäßstenose prozentual ausgewiesen.

### 4.3. Offenheitsrate der Stents

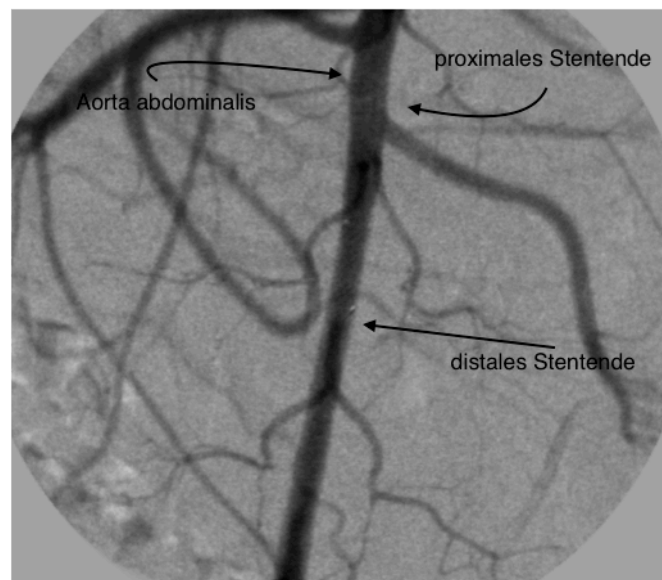
Alle Stents blieben während der Beobachtungsphasen sowohl in der Kurzzeit- als auch der Langzeitgruppe durchgehend offen.

### 4.4. Offenheitsrate der überstenteten Gefäßabgängen

Auch die zusätzlich in die Aorta abdominalis eingebrachten Stents zeigten im gesamten Verlauf ähnlich wie die Stents innerhalb der A. brachiocephalica eine uneingeschränkte Durchgängigkeit der überstenteten Gefäße.



**Abbildung 36:** DSA Aufnahme der Arteria Abdominalis unmittelbar nach Stentimplantation. *Quelle: eigene Darstellung.*



**Abbildung 37:** DSA Aufnahme der Arteria Abdominalis des gleichen Tieres 6 Monate nach Stentimplantation. *Quelle: eigene Darstellung.*

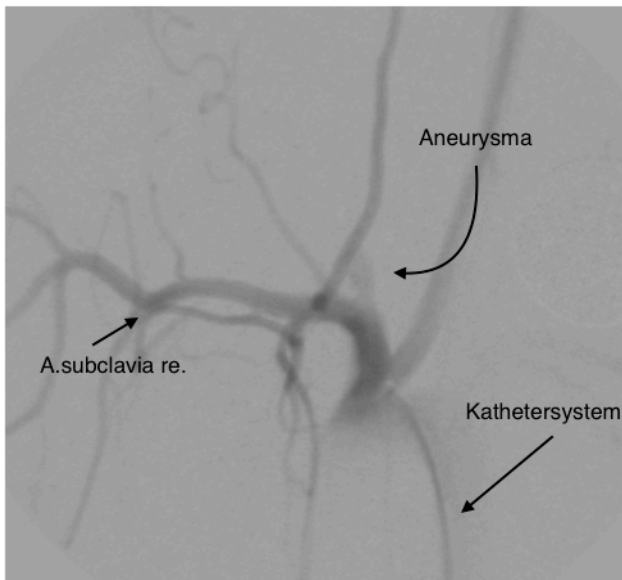
### 4.5. Positionierbarkeit, Sichtbarkeit und Flexibilität

Sowohl das Einsetzen der 24 Stents als auch das zusätzliche Coiling an den zwei Exemplaren verlief technisch problemlos. Lediglich die individuell unterschiedlichen anatomischen Gefäßverläufe einzelner Tiere (z.B. Gefäßabgang des Truncus brachiocephalicus aus dem Aortenbogen) und die auftretenden Pulsationen durch die anatomische Nähe des induzierten Aneurysmas zum Herzen erschwerten bei einigen Exemplaren das Erreichen des Aneurysmahalses, sodass sich der Eingriff leicht verzögerte. Durch die Röntgenmarker waren die Stents stets sichtbar und gut navigierbar. Ggf. war bei

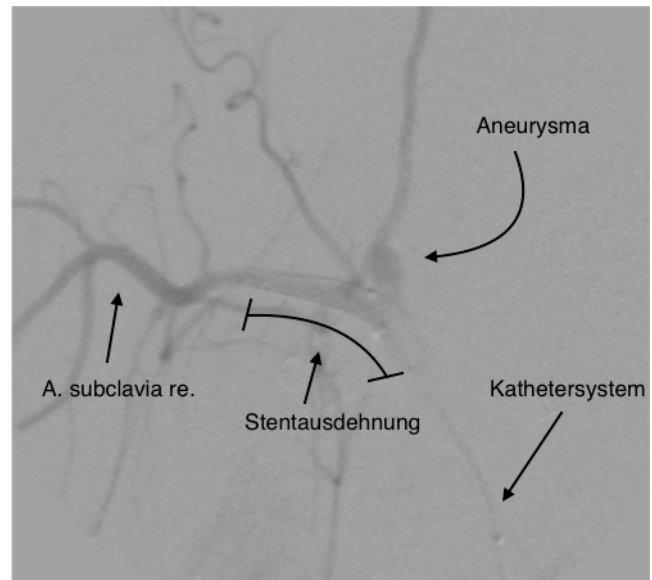


zunächst unvollständiger Entfaltung der Stents, deren Korrektur, sprich eine Repositionierbarkeit durch vorsichtiges vor und Zurückschieben zu jeder Zeit möglich.

Trotz des Vergleiches zu einem Flow diverter bestehenden geringeren und flexibleren Maschensystems, wurde eine Stent-bedingte Stauchung der in der Regel kurvig verlaufenden aneurysmatragenden Gefäße beobachtet.



**Abbildung 38:** Übersichtsaufnahme vor der Stentimplantation. *Quelle: eigene Darstellung.*

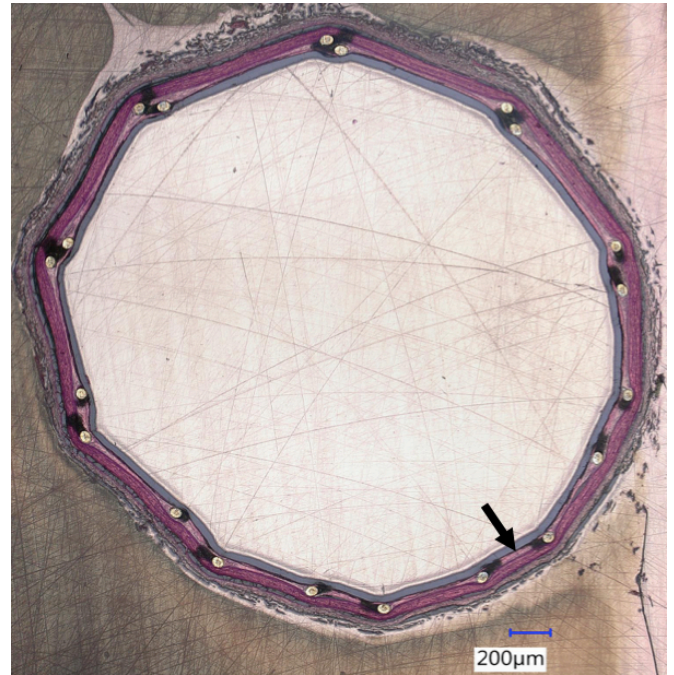
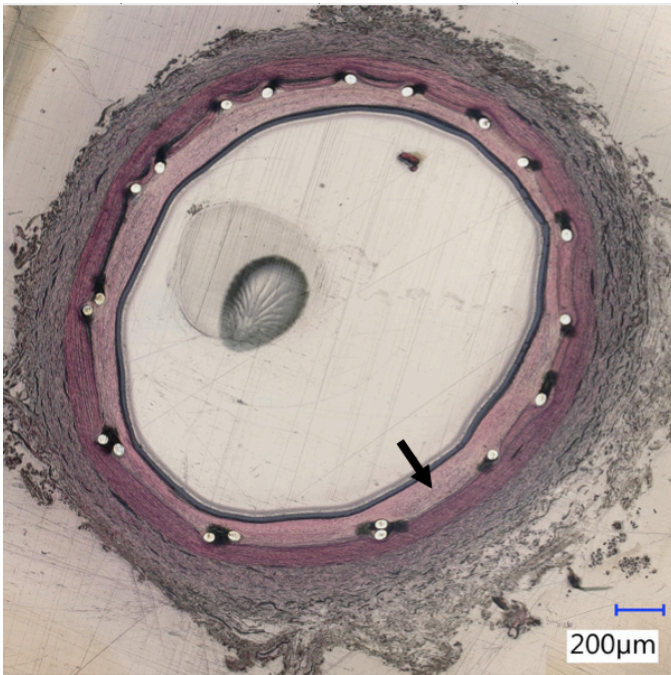


**Abbildung 39:** Übersichtsaufnahme nach der Stentimplantation. Zu erkennen ist eine leichte Stauchung des Gefäßverlaufes durch den eingebrachten Stent. *Quelle: eigene Darstellung.*

#### 4.6. Histologische Ergebnisse

Histologisch konnte in fast allen analysierten Gewebeabschnitten Stentmaterial an der Grenzfläche zwischen der Media und der Neointima nachgewiesen werden. Letztere wies in ihrem Verlauf unterschiedliche Stärken auf, die aber nur geringfügig bis mäßig ausgeprägt waren.

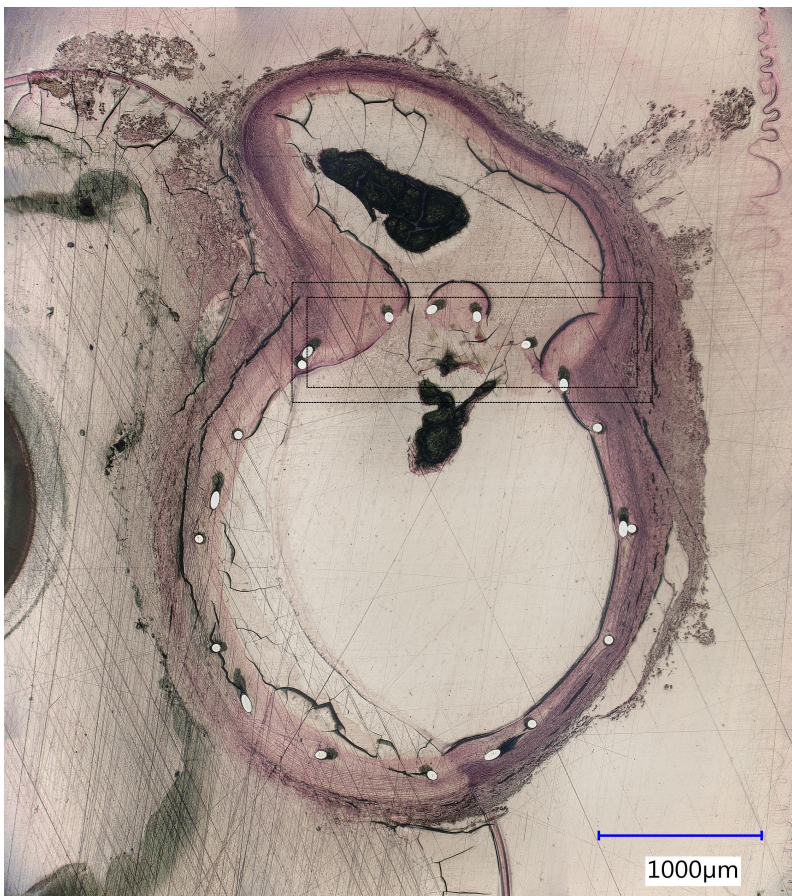
Die durchschnittliche neointimale Stärke der Gefäße sowie der Gefäßlumendurchmesser der gestenteten Arteria subclavia nach 6 Monaten sind in der Abbildung 40 dargestellt. In der Kurz- und Langzeitgruppe sind beide, die neointimale Dicke als auch die daraus resultierende Gefäßstenose der Arteria subclavia sind signifikant höher als die der Bauchorta. Diese Entwicklung zeigt sich gleichermaßen.



**Abbildung 40 und 41:**

Mikroskopische Aufnahme (H&E-Färbung) der Arteria subclavia (Abb. 40) und der Aorta abdominalis (Abb. 41) nach 6 Monaten. Die neu gebildete Neointima (Pfeil) innerhalb der Arteria subclavia ist deutlich stärker ausgeprägt als die Neointima der Aorta.

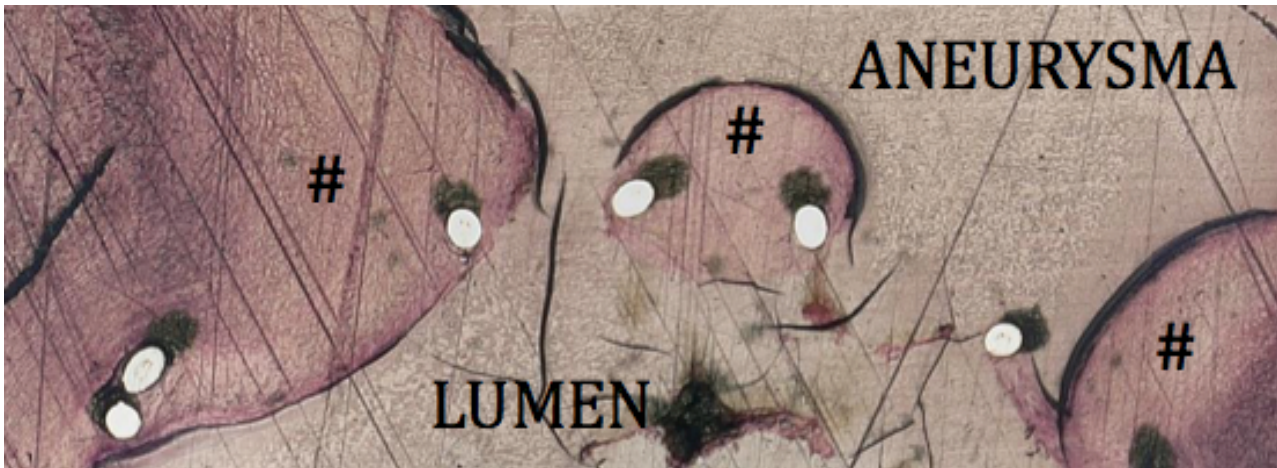
Quelle: eigene Darstellung.



Innerhalb des Aneurysma-Halses konnte eine sehr unvollständige Neointima-Bildung mit nur einzelnen verstreuten Neointima-Inseln oberhalb der Stentdrähten beobachtet werden. Das bedeutet die Durchgängigkeit des Aneurysmas ist noch gegeben Abb. 42 zu erkennen ist.

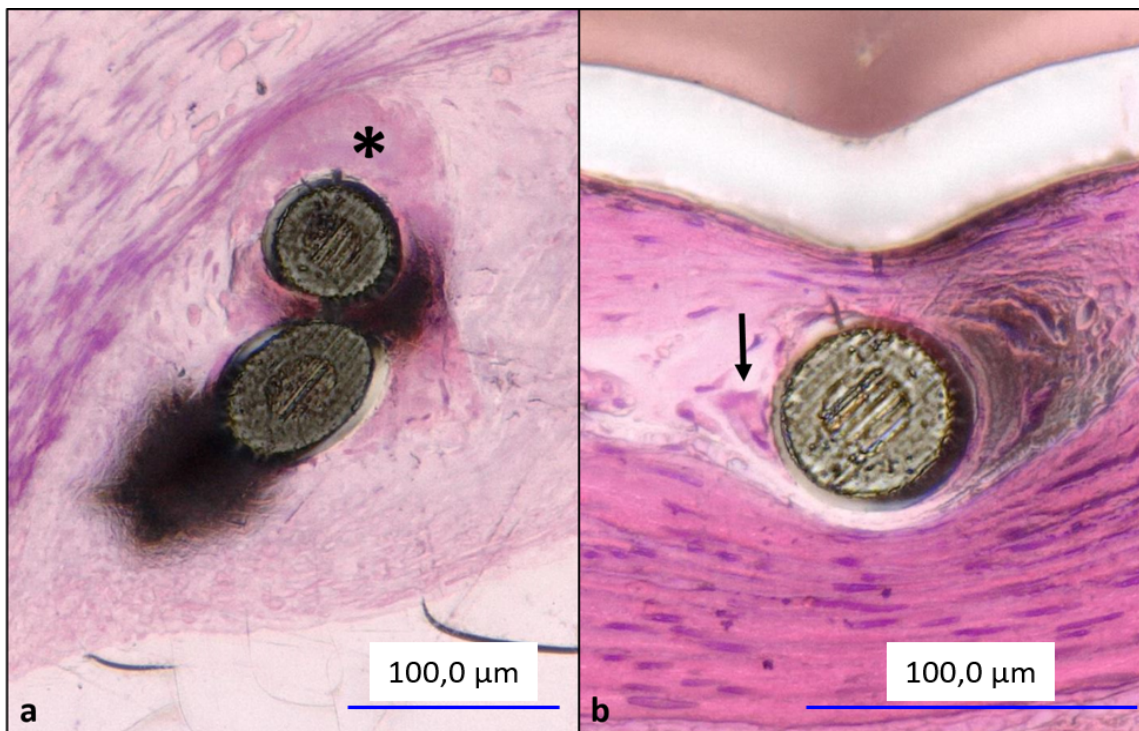
**Abbildung 42:** Histologisches Schnittbild (H&E-Färbung) der A. subclavia samt Aneurysma. Erkennbar ist die Neointima als auskleidende Schicht um den Stent herum.

Quelle: eigene Darstellung.



**Abbildung 43:** Vergrößerter Ausschnitt des Aneurysmahals aus Abbildung 42. Zu erkennen sind die neointimalen Inseln (#) im Aneurysmahals nach 3 Monaten. *Quelle: eigene Darstellung.*

Ein histologisches Unterscheidungskriterium zwischen der 3 Monats-, und der 6 Monatsgruppe zeigte sich bezüglich der höheren Anzahl und der stärker ausgeprägten Fremdkörperreaktionen innerhalb der Langzeitgruppe. Histologisch stellt sich dies durch eine stärkere Verkalkung dar (Abb. 44a und b).



**Abbildung 44 a und b:** Mikroskopische Aufnahme (H&E-Färbung) der A. subclavia. Zu sehen ist eine Ausschnittsvergrößerung der Stentstreben mit den neointimalen Inseln (#) im Aneurysma-Hals nach 3 Monaten (a) sowie eine beginnende Kalzifikation (\*) mit dem Vorhandensein von s.g. Riesenfremdkörperzellen (Pfeil in b) nach 6 Monaten. *Quelle: eigene Darstellung.*

## 5. Diskussion

Das Ziel dieser Versuchsreihe war die tierexperimentelle Erprobung eines sich selbstexpandierendem feinmaschig-geflochtenen Stent zur alleinigen Behandlung von breitbasigen intrakraniellen Gefäßwandaneurysmen des Gehirns ohne den Einsatz eines zusätzlichem Coiling. Im Vergleich zu herkömmlichen Flow diverter weist der hier verwendete Stent eine höhere Porosität auf.

Eine tierexperimentelle Versuchsreihe ist natürlich nur dann aussagekräftig, wenn man davon ausgehen kann, dass sich die gefundenen Untersuchungsergebnisse auch auf den Menschen übertragen lassen kann.

Diese Voraussetzungen sind in der vorliegenden Untersuchungsanordnung gegeben. Denn für die Erforschung von intrakraniellen Aneurysmen des Menschen eignet sich das Verfahren der künstlichen Aneurysma-Induktion wegen deren guten Vergleichbarkeit hervorragend. Es werden dabei künstlich mittels Elastase Aneurysmen an Kaninchen der New Zealand White Rasse ausgebildet. Dieses Vorgehen wurde bereits durch Altas et. Al 1999 eingeführt (3), weil sich gezeigt hat, dass die so erzeugten Gefäßaussackungen am Kaninchen hinsichtlich ihrer Beschaffenheit in Form, Größe sowie des Wirkens von hämodynamischen Kräften, enorm viele Gemeinsamkeiten mit den menschlichen Hirnaneurysmen haben. Beispielsweise unterliegt das künstliche Aneurysma durch die Nähe des Truncus brachiocephalicus zur Aorta den ganz ähnlichen Blutflussverhältnissen, wie man sie bei Bifurkationsaneurysmen des Menschen finden würde. Zusätzlich wirkt der Blutstrom an dieser Stelle protektiv gegenüber der Bildung von Thromben. Es lassen sich die gewonnenen Untersuchungsdaten sehr gut auf die des Menschen projizieren und verwerten (3,63,81).

Die für ein Clipping notwendige offene Hirnoperation, wie sie für die Behandlung von Aneurysmen lange Zeit die einzige Möglichkeit war, rückt mittlerweile durch die verschiedenen, sich ständig weiter entwickelnden endovaskulären Behandlungsoptionen immer weiter in den Hintergrund. Diese operativen Eingriffe sind risikoreich, unter anderem durch das versehentliche Mitclippen abzweigender Gefäße und mitunter auch die schlechte Erreichbarkeit tiefliegender Hirnarterien. Große Fortschritte in der Materialbeschaffenheit und der computerassistierten Technik sorgten in neuere Zeit dafür, dass bessere Ergebnisse bei der Aneurysmaversorgung erwartet werden können. Das bedeutet, dass die endovaskuläre Therapie mittels Stents mittlerweile neben dem Coiling das

Standardverfahren bei der Behandlung von intrakraniellen Aneurysmen darstellt, was sich im guten Outcome zeigt. Dies wurde neuerdings durch die ISAT Studie bestätigt. Sowohl in der alleinigen Stentintervention als auch in einem alleinigen Coiling, zeigt sich ein endvaskulärer Eingriff gegenüber offen chirurgischen Therapieoptionen überlegen (11,46,56,57,67).

Trotz der signifikanten Vorteile der endovaskulären Therapien, sind Aneurysmen stets individuell und im fachlichen Konsil in ihrer Erscheinungsform zu beurteilen, um anschließend die optimalste Therapie festzulegen. Beispielsweise stellen breitbasige Aneurysmen, die ein ungünstiges neck-to-dome-Ratio aufweisen, ein Problem für manche endovaskulären Eingriffe dar. Ins Aneurysma eingebrachte Platin-Coils können manchmal durch den zu weiten Hals nicht in der gewünschten Position gehalten werden und neigen dazu, ins aneurysmatragende Gefäß abzusacken. Das Aneurysma bleibt dann weiterhin offen und zusätzlich besteht die Gefahr der Thrombosierung des aneurysmatragenden Gefäßes. Letztere kann neben einer möglichen Ischämie auch zu einer weiteren Größenzunahme des Aneurysmas führen und anschließend eine Ruptur provozieren(56,67,69).

Eine therapeutische Möglichkeit dieser schwer zu coilenden Weithalsaneurysmen ist das sogenannte stentassistierte Coiling. Durch dieses Kombinationsverfahren kann die endotheliale Wand des aneurysmatragenden Gefäßes mittels Stents ausgekleidet und anschließend Coils innerhalb des Aneurysmas angebracht werden. Dadurch wird eine Protrusion der eingebrachten Coils verhindert (67). Das Einbringen dieser Stents der ersten Generation waren zunächst nur zur Fixierung der Coils gedacht, weil ein alleiniges Stenting nämlich den Verschluss von breitbasigen Aneurysmen nicht erbringen kann. Eine andere Möglichkeit dieser Therapieform war der Einsatz von ummantelten Stents wie man sie aus der Kardiologie kennt. Diese können zwar das Aneurysma unterbinden, sind jedoch bedingt durch ihre Steifigkeit für das Einbringen in diese stark gewundenen intrakraniellen Hirngefäße weniger geeignet. Gesucht wurde daher nach einer Konstruktion, die sowohl einen Verschluss garantieren konnte und gleichzeitig flexibler war als diese steifen ummantelten Stents. Diese Anforderung erfüllen nicht-ummantelte Stents, die ein enges Maschensystem aufweisen. Diese Konstruktion garantiert die Flexibilität wesentlich besser als die bei den alten Modellen. Durch diese bessere Verformbarkeit konnte eine günstigere Navigierbarkeit zum Zielgefäßes ermöglicht werden.

Die Funktion dieser sogenannten Flow diverter selbst besteht auf der Umleitung des arteriellen Blutflusses am Aneurysma vorbei, sodass dieses nicht mehr durchblutet wird. Dadurch kommt es zur Thrombosierung der Restblutmenge in der Aussackung mit deren anschließendem Verschluss (2,28,48).

Der von uns verwendete Prototyp basiert auf einem ähnlichen Prinzip wie ein herkömmlicher Flow diverter mit dem Unterschied, dass dieser verglichen zu „normalen“ Flow diverter wie dem Pipeline Embolization Device (kurz PED, Medtronic, Kalifornien, USA), dem Silk Flow diverter (SFD, Bald Extrusion, Montmorency, Frankreich) oder dem Derivo (Acandis, Pforzheim, Deutschland) eine höhere Porendichte aufweist. Hiermit wird erreicht, dass man ein Hybrid zu Verfügung hat. Es besteht in der Kombination zwischen den herkömmlichen Stents und einem Flow diverter, bei dem das Maschensystem zwar stärker ausgeprägt ist als bei normalen Stents, jedoch weniger Poren aufweist als herkömmliche Flow diverter. Durch diese Verwandtschaft und dem ähnlichen Aufbau zum Flow diverter, soll nämlich mittels dem materialärmeren „Flow diverter light“ das Aneurysma ebenso durch intraaneurysmale Okklusion ausgeschaltet werden. Zusätzlich kann das Risiko postinterventioneller Stentthrombosen durch die Materialreduktion mit einer nachfolgenden, verzögert auftretenden Hirnparenchymläsion gesenkt werden [90 91].

Bei der Evaluation der vorliegenden Versuchsreihe war die Beurteilung des des handlings der Stents innerhalb des Kathetersystems sowie deren Sichtbarkeit während der Intervention von großer Bedeutung. Der Stent wird mit einem 2-French- Katheter geliefert, wodurch die Ansteuerung von kleinen und gewundenen Arterien ohne Probleme möglich ist. Durch Röntgenmarker, mit dem der Stent an beiden Enden ausgestattet ist, war eine Lokalisation des Stents während der Intervention jederzeit möglich, was regelhaft eine optimale Positionierung innerhalb des Trägergefäßes ermöglichte. Lediglich die herznahe Position des induzierten Aneurysmas mit der fortgeleiteten Pulsation, das s.g. „Schwirren“ der Gefäße erschwerten in einigen Fällen die Sondierung des Truncus brachiocephalicus über die Aorta. In allen Fällen konnte der Stent trotzdem problemlos abgesetzt und nötigenfalls bei bis zu einer 95%igen Freilegung noch ohne größere Probleme repositioniert werden.

Zusätzlich zu evaluieren waren Form und Beschaffenheit der entstandenen neointimalen Endothelschicht, die sich beginnend an den Stentenden in Richtung Stentmitte ausgebildet hatte. Ähnlich, wie es aus früheren Studien zu erwarten war, zeigten sich fokale Verkalkungen und Fremdkörperreaktionen in einigen Exemplaren

nach 6 Monaten (17,83). Fraglich ist, ob diese Verkalkungen rein fremdkörperbedingt oder durch chemische und physikalische Einflüsse weiter verstärkt worden waren. Dies wird unsererseits in den histologischen Auswertungen zukünftiger Versuchsreihen in Bezug auf Ort sowie die Menge der Verkalkung noch systematisch analysiert und ausgewertet. Man kann aber davon ausgehen, dass diesen Verkalkungen Fremdkörperreaktionen und Entzündungsprozesse vorausgegangen sind.

Eine stärkere Neointimiahyperplasie und die damit verbundene Gefahr einer Stentthrombose trat in den vorliegenden Untersuchungen etwa gleich häufig auf wie bei anderen, früheren und ähnlichen Versuchsreihen und zeigte in der A. subclavia (aneurysmatragende Gefäß) ähnliche Resultate wie bei den Kontrollstents der Aorta abdominalis (37,82). Ein möglicher Grund hierfür kann die jeweilige Gefäßgröße sein, welche die radialen Expansionskräfte des Gefäßes direkt verstärkt und somit die Gefäßwand mit vermehrt belastet. Ebenfalls denkbar als Ursache für diese unterschiedlichen Neointimahyperplasien sind die variierenden flussdynamischen Gegebenheiten der jeweiligen Gefäße, wie der Arterien Durchmesser, Gefäßabzweigungen und auch die Nähe zum Herzen. Obwohl in unseren Untersuchungsreihen keine Neointima-bedingten Stentstenosen zu beobachten waren, stellen diese kein seltenes Ereignis dar; deshalb sollten kontinuierlich Nachkontrollen durchgeführt werden(4,73).

Bei der Nachkontrolle ist die digitale Subtraktionsangiographie das Verfahren der Wahl. Sie ist der nicht-invasiven MR-Angiographie überlegen, da das Stentmaterial in der Angiographie oft Artefakte auslöst und so oft eine zufriedenstellende Beurteilung nicht erlaubt (73). In den Mikro-CT Aufnahmen zeigte der von uns getestete Stent keine Artefakte. So konnten die Stents störungsfrei dargestellt und eventuelle Stent-Streben-Brüche sicher beurteilt werden.

Da thrombembolische Ereignisse zu den häufigsten Begleitkomplikationen der endovaskulären Aneurysmaversorgung gehören, erhielten die hier untersuchten Tiere auch in jeder Versuchsreihe eine doppelte orale Antikoagulation bestehend aus ASS und Clopidogrel. Dadurch konnte einer Thrombenbildung verhindert werden.

Interessant war, dass nach Stentimplantation bei einigen Tieren trotz der besseren Flexibilität des Materials eine Begradigung des aneurysma-tragenden Gefäßes zu sehen war. Dies ist wahrscheinlich auf die immer noch zu hohe Anzahl der Stentstreben zurückzuführen. Außerdem zeigte sich bei allen 12 induzierten

Aneurysmen nach der Stentimplantation ein restlicher Bluteinstrom ins Aneurysma. Dieser sistierte später zwar leicht, nachgewiesen in Kontrollaufnahmen, jedoch konnte nur in den Aneurysmen, die mit einem zusätzlich erfolgten Coiling versorgt worden waren, eine vollständige Okklusion beobachtet werden. Die Ausschaltung des Aneurysmas mittels Stents war nicht erfolgreich gewesen. Andere vergleichbare Untersuchungsreihen unter Verwendung eines Flow diverter ähnlicher Konstruktionsweise erreichten am gleichen Tiermodell bessere Okklusionsraten. Beispielsweise konnte in der Versuchsreihe von Kalmes et. Al. eine vollständige Okklusion im Nachuntersuchungszeitraum von 3 Monaten in 40% und nach 6 Monaten in 80% der Fälle erreicht werden mittels PED, bestehend aus 32 Drähten und einer Porosität von etwa 70%, (38).

Vergleichbare Ergebnisse lieferte auch eine Versuchsreihe von Sadasivan et al (78). Hier wurden jeweils 3 unterschiedliche Devices mit einer Porosität zwischen 65% und 70% an 30 Tieren erprobt. Die Stents mit einer Porendichte von 12 und 18 Poren /mm<sup>2</sup> konnten eine fast vollständige Okklusionsrate von mehr als 75% Prozent bei 24 von 30 Tieren erreichen, wobei das Implantat mit der höheren Porendichte das bessere Ergebnis erzielte.

Ähnlich auch bei Ley et al. . Innerhalb dieser Studie wurden 2 Modelle mit einer Porosität von 64% und 80% getestet. Sowohl innerhalb der 3-Monatsgruppe als auch in der 6-Monatsgruppe konnte eine fast vollständige Okklusion in 94% bzw. 78% der Fälle erreicht werden. Besonders auffällig und damit erwähnenswert in dieser Studie war, dass die vollständigen Okklusionsrate beim Modell mit der geringeren Porosität signifikant höher war, was somit den Grundgedanken über die Funktionsweise unseres Prototyps bekräftigen kann (47). Hierdurch zeigt sich logischerweise das eine Annäherung innerhalb der gesuchten Balance zwischen normalen Stent und Flow diverter, in Richtung Flow diverter die besseren Ergebnisse erzielt werden.

Eine durch Fremdmaterial bedingte Thrombusbildung wird beeinflusst laut einer früheren Studie, durch die Flow-diverter-Porosität. Die erste Hypothese geht allein von einer materialgetriggerten Thrombus-Bildung aus, wohingegen die zweite Hypothese die Beschaffenheit der Thrombusbildung zusätzlich von einer intraaneurysmalen Blutflussstagnation abhängig sieht. Die untersuchten Stents der o.g Studie waren dabei mit einer Porosität von 45 und 70% und einer Porendichten von 20-30 Poren /mm<sup>2</sup> ausgestattet, wo durch sich diese von handelsüblichen FD, die eine höhere Porosität besitzen, abgrenzen. (26).



Der von uns verwendete Stent ist ein feinmaschig geflochtener Stent, wobei hier abhängig vom Stent tragendem Gefäßdurchmesser dessen Porosität 82,8% - 87,7% und die Porendichte 0,8-1,15 Poren/mm<sup>2</sup> betragen. In unserer Studie lag der mittlere Arterien Durchmesser (A. subclavia) zwischen 2 und 3 mm gefolgt von einer daraus resultierenden Porosität, die zwischen 83% und 87% nach Stentfreilegung lag. Die Okklusion war –wie erwähnt nicht vollständig, stieg aber deutlich innerhalb eines 6-monatigen Nachuntersuchungszeitraumes. Diesbezüglich ergibt sich die Frage, wie sich die Okklusionsraten nach größeren Zeitabständen entwickeln.

Ein limitierender Faktor dieser Studie ist das von uns induzierte Aneurysma im Kaninchen. Trotz der vielen Gemeinsamkeiten zwischen den Elastase-induzierten Aneurysmen und den intrakraniellen Aneurysmen des Menschen sind hier einige Faktoren zu erwähnen, die einen unkritischen, sprich direkten Vergleich erschweren. So muss bedacht werden, dass es sich bei dem hier verwendeten Tiermodell um eine extrakranielle Gefäßausstülpung handelt, die ein Aneurysma darstellen soll. Dies ist deshalb erwähnenswert, weil Gefäße außerhalb des Gehirns keine starken Aufzeichnungen zeigen und weniger gewunden sind als Hirnarterien. Das bedeutet, dass ein leichter Interventionsaufwand nötig ist als bei einer Katheterisierung von intrakraniellen Gefäßen. Eine leichte Handhabung der endovaskulären Materialien im Tiermodell extrakraniell ist also nicht unmittelbar vergleichbar mit dem intrakraniellen Handling am Menschen. Neben den variierenden Gefäßabzweigungen spielen auch die Größenverhältnisse der Gefäße eine bedeutende Rolle. Dadurch ist nämlich auch die Zeitdauer der Interventionen am Menschen bzw. Tier unterschiedlich. Hinzu kommt der Einfluss durch die Aneurysma-Lokalisation, die beim induzierten Aneurysma frei von knöchernen Strukturen ist. Sie lassen sich deshalb im Röntgenbild einfacher darzustellen als intrakranielle Aneurysmen im menschlichen, knöchernen Schädel.

Die histologische Beschaffenheit der intrakraniellen Gefäße verglichen mit der von extrakraniellen Gefäßen ist zudem unterschiedlich und daher beachtenswert. Intrakranielle Gefäße sind empfindlicher gegenüber jeglicher Form von Reizung und so stärker zum Auftreten von Gefäßspasmen prädisponiert (81). Die extrakraniellen Gefäße des Tiermodells hingegen zeigten nur selten eine manipulationsbedingte Gefäßverengung, was die Projizierbarkeit der Untersuchungsarten auf den Eingriff am Menschen deutlich erschwert. Besonders problematisch ist dies deshalb, weil die meisten endovaskulären Eingriffe am Menschen wegen rupturierter Aneurysmen durchgeführt werden müssen und die Ausbildung eines Gefäßspasmus eine häufige Spätreaktion nach der Operation darstellt.

Bei unserem Tierexperiment werden die Aneurysmen mithilfe von Elastase in extrakraniellen Gefäßen ausgelöst, welche sich durch einen stärkeren Gefäßwandaufbau auszeichnen. Auch die zeitliche Komponente ist hier nicht unwesentlich. Der komplette Induktionsprozess dauert in der Regel sechs Wochen bis sich ein Aneurysma aus dem verbliebenen Gefäßstumpf geformt hat und die Größenzunahme sistiert. Verglichen hierzu entstehen menschliche Aneurysmen auf der Grundlage struktureller Wandschwächen, die durch arteriosklerotische Prozesse sowie prädisponierender Faktoren, z.B. einer arteriellen Hypertonie, einem ständigen Wachstumsprozess unterliegen. Durch die stetige Zunahme der Aneurysmagröße steigt natürlich auch die Gefahr einer Ruptur. Diese Größenzunahme der Gefäßaussackung im Kaninchenmodell ist nicht gegeben. Auch die Pathogenese der menschlichen Aneurysmen ist von Bedeutung, wenn man die Beschaffenheit der Aneurysma-tragenden Gefäßabschnitte betrachtet. Die schon erwähnten prädisponierenden Faktoren beeinflussen strukturell das komplette menschliche Gefäßsystem und nicht nur das Aneurysma selbst. Diese Umbauprozesse können bewirken, dass die menschlichen Gefäße oft unterschiedlich auf Fremdkörper oder Manipulationen reagieren als Aneurysmen im Kaninchenmodell. Dort werden „gesunde“ Gefäßabschnitte mit dem Stent bedeckt, während es sich beim Menschen um kranke Gefäße handelt. Aus diesem Grund ist ein direkter Vergleich hinsichtlich der Behandlungseffektivität zwischen dem Implantateinsatz im Kaninchenmodell und dem im Menschen nicht sicher möglich. Des Weiteren wurde, wegen des erheblich größer werdenden Untersuchungsumfanges, im Rahmen dieser Studie darauf verzichtet, diese mit einer Kontrollgruppe unter Verwendung eines FD zu randomisieren.

#### **Ausblick aus dieser tierexperimentellen Versuchsreihe:**

In dieser tierexperimentellen Studie untersuchten wir das Verhalten eines feinmaschig geflochtenen, sich selbstexpandierender Stents als eigenständig konzipiertes Gerät mit dem Ziel, optimierter Strömungsumleitungseffekte zu erreichen und den sich daraus ergebenden pathologischen Gefäßreaktionen zu minimieren. Die untersuchten Stents allein waren nicht in der Lage, eine vollständige Okklusion bei jedem Aneurysma zu induzieren. Dies gelang nur mit einem zusätzlichen Coiling. Die gewonnenen Untersuchungsergebnisse zeigen an, dass die untersuchten Implantate noch Mängel aufweisen. Das Ziel, eine vollständige Okklusion zu erreichen, kann nur durch die Entwicklung von neuen Strömungsumleitungsverfahren zu erreicht werden.

Durch die Überstentung des Aneurysmahalses konnte keine ausreichende Flussumleitung des arteriellen Blutstroms erbracht werden, sodass sich sowohl im kurzem als auch im langen Verlauf nach 6 Monaten sich keine zufriedenstellende Thrombosierung mit dem gewünschten Effekt eines Kompletverschluss des Aneurysmas erzielt werden konnte. Lediglich die zwei Exemplare, die ein zusätzliches Coiling erhielten, zeigten im Verlauf einen kompletten Aneurysmaverschluss.

Eine Überstentung von Gefäßabgängen stellte kein Hindernis für eine fortführende Blutversorgung dar. Auch war eine Sondierung des Aneurysmas durch den Stent hindurch zu jederzeit möglich.

Angesichts der Daten ist der Stent in seiner Weiterentwicklung noch verbesserbar. Durch eine weitere stufenförmige Aufstockung des Maschensystems und somit einer Annäherung an den handelsüblichen Flow diverter, kann dieser Prototyp vermutlich in zukünftigen Versuchsreihen die gewünschten Ergebnisse erzielen.

Für die Behandlung von intrakraniellen Aneurysmen sind derzeit die Flow diverter sowie Coiling-gestützte Systeme immer noch die Methode der Wahl. Die Idee des „Flow diverter light“ an sich ist gut, sollte jedoch durch eine höhere Anzahl an Stentstreben modifiziert werden, ohne dabei die Flexibilität aus den Augen zu verlieren.

## 6. Verzeichnisse

### 6.1. Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b>	<b>Graphische Darstellung der Aneurysma-Klassifikationen.....</b>	<b>16</b>
	Quelle: <a href="https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/false+aneurysm">https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/false+aneurysm</a>	
<b>Abbildung 2:</b>	<b>Graphische Darstellung eines sakkulären Aneurysmas mit den eingezeichneten Skalierungen der Höhe (Depth) sowie des Halses (Neck width).....</b>	<b>21</b>
	Quelle: Neurosurg Focus. 2004; 17(5) American Association of Neurological Surgeons	
<b>Abbildung 3:</b>	<b>DSA-Aufnahme eines fusiformen Aneurysmas mit der dazugehörigen 3-D-Rekonstruktion.....</b>	<b>22</b>
	Quelle: Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, August 2018.	
<b>Abbildung 4:</b>	<b>Exemplarische 3-D-Rekostruktion einer DSA-Aufnahme mit einem Aneurysmadurchmesser von 2 x 1,5 cm.....</b>	<b>26</b>
	Quelle: Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, August 2018.	
<b>Abbildung 5:</b>	<b>Beispiel einer CTA-Aufnahme mit einem Aneurysma im vorderen Circulus arteriosus willisii.....</b>	<b>27</b>
	Quelle: Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, August 2018.	
<b>Abbildung 6a:</b>	<b>Beispiel Aneurysma in einer TOF-MRA-Aufnahme.....</b>	<b>28</b>
	Quelle: Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, August 2018.	
<b>Abbildung 6b:</b>	<b>MRT-Darstellung desselben Aneurysmas wie in Abbildung 6a mit Kontrastmittel.....</b>	<b>28</b>
	Quelle: Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, August 2018.	
<b>Abbildung 7:</b>	<b>Graphische Darstellung einer Blutung in den Subarachnoidalraum...30</b>	
	Quelle: <a href="https://speciality.medicaldialogues.in/when-is-a-headache-a-sign-of-a-deadly-brain-bleed/">https://speciality.medicaldialogues.in/when-is-a-headache-a-sign-of-a-deadly-brain-bleed/</a>	
<b>Abbildung 8:</b>	<b>Kranielles CT ohne Kontrastmittel.....</b>	<b>32</b>
	Quelle: Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, August 2018.	
<b>Abbildung 9:</b>	<b>MRT-Beispiel-Aufnahme einer SAB.....</b>	<b>33</b>
	Quelle: Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, August 2018.	
<b>Abbildung 10:</b>	<b>Clipping eines Sakkulären Aneurysmas.....</b>	<b>35</b>
	Quelle: <a href="https://deximed.de/home/b/herz-gefaesse-kreislauf/patienteninformationen/schlaganfall/subarachnoidalblutung/">https://deximed.de/home/b/herz-gefaesse-kreislauf/patienteninformationen/schlaganfall/subarachnoidalblutung/</a>	

<b>Abbildung 11:</b>	<b>Darstellung des Coilingverfahren.....</b>	<b>36</b>
	Quelle: <a href="https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/brain-aneurysm/multimedia/aneurysm-coil/img-20007617">https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/brain-aneurysm/multimedia/aneurysm-coil/img-20007617</a>	
<b>Abbildung 12:</b>	<b>Grafische Darstellung des Ablaufs und der Freisetzung der Coils bei Remodeling-Technik.....</b>	<b>38</b>
	Quelle: <a href="https://www.smchealth.org/sites/main/files/file-attachments/5coiling_vs_clipping_reddypt.pdf">https://www.smchealth.org/sites/main/files/file-attachments/5coiling_vs_clipping_reddypt.pdf</a>	
<b>Abbildung 13:</b>	<b>Nitinol Stents unterschiedlicher Gestalt und Größe des Firma Nimesis.....</b>	<b>39</b>
	Quelle: <a href="https://www.youbuyfrance.com/medias/document/french-delegation-medtec_14_8_2014_53_39.pdf">https://www.youbuyfrance.com/medias/document/french-delegation-medtec_14_8_2014_53_39.pdf</a>	
<b>Abbildung 14:</b>	<b>Darstellung des Stent-assistierte Coilings.....</b>	<b>41</b>
	Quelle: <i>Neurosurgery</i> 69:369–375, 2011 DOI:10.1227/NEU.0b013e31821bc49	
<b>Abbildung 15:</b>	<b>Graphische Darstellung der unterschiedlichen Maschenzahl zwischen herkömmlichen Stents und Flow diverter.....</b>	<b>41</b>
	Quelle: <a href="http://dx.doi.org/10.1136/neurintsurg-2012-010488">http://dx.doi.org/10.1136/neurintsurg-2012-010488</a>	
<b>Abbildung 16:</b>	<b>Darstellung der freigelegten A. carotis communis rechts.....</b>	<b>46</b>
	Quelle: eigene Darstellungen.	
<b>Abbildung 17:</b>	<b>Darstellung der freigelegten A. carotis communis rechts mit der im Anschluss angebrachten 3F-Schleuse.....</b>	<b>46</b>
	Quelle: eigene Darstellungen.	
<b>Abbildung 18:</b>	<b>Skizze Schritt 1 der Aneurysma-Induktion.....</b>	<b>46</b>
	Quelle: eigene Darstellung.	
<b>Abbildung 19:</b>	<b>Skizze Schritt 2 der Aneurysma-Induktion.....</b>	<b>47</b>
	Quelle: eigene Darstellung.	
<b>Abbildung 20:</b>	<b>DSA Aufnahme vom fertigen Aneurysma.....</b>	<b>47</b>
	Quelle: eigene Darstellung.	
<b>Abbildung 21:</b>	<b>Freigelegte A. femoralis sowie der im Hintergrund verlaufende Nervus femoralis.....</b>	<b>50</b>
	Quelle: eigene Darstellung.	
<b>Abbildung 22:</b>	<b>DSA-Serie zur Aneurysmabeurteilung vor Stentimplantation.....</b>	<b>50</b>
	Quelle: eigene Darstellung.	
<b>Abbildung 23:</b>	<b>DSA-Übersichtsaufnahme zur Aneurysma-Beurteilung mit allen erkennbaren Strukturen.....</b>	<b>51</b>
	Quelle: eigene Darstellung.	
<b>Abbildung 24:</b>	<b>DSA-Aufnahme nach Stentimplantation.....</b>	<b>51</b>
	Quelle: eigene Darstellung.	

<b>Abbildung 25:</b>	<b>Übersichtsaufnahme des Stents innerhalb der Bauch-Aorta.....</b>	<b>52</b>
	<i>Quelle: eigene Darstellung.</i>	
<b>Abbildung 26:</b>	<b>Übersichtsaufnahme des zusätzlichen Coiling-Exemplars.....</b>	<b>52</b>
	<i>Quelle: eigene Darstellung.</i>	
<b>Abbildung 27:</b>	<b>DSA Aufnahme über die A. femoralis unmittelbar nach Stentimplantation.....</b>	<b>54</b>
	<i>Quelle: eigene Darstellung.</i>	
<b>Abbildung 28:</b>	<b>Kontrastreichere Kontrollaufnahme über die linke A. carotis communis des gleichen Tieres nach 6 Monaten.....</b>	<b>54</b>
	<i>Quelle: eigene Darstellung.</i>	
<b>Abbildung 29:</b>	<b>Truncus brachiocephalicus samt Stent und induziertem Aneurysma.....</b>	<b>55</b>
	<i>Quelle: eigene Darstellung.</i>	
<b>Abbildung 30:</b>	<b>Mikro-MRT-Aufnahme eines explantierten Truncus brachiocephalicus samt Stent und induziertem Aneurysma.....</b>	<b>55</b>
	<i>Quelle: eigene Darstellung.</i>	
<b>Abbildung 31a:</b>	<b>Mikro-CT-Aufnahme eines explantierten Stents der Aorta abdominalis.....</b>	<b>56</b>
	<i>Quelle: eigene Darstellung.</i>	
<b>Abbildung 31b:</b>	<b>Mikro-CT-Aufnahme eines explantierten Stents der Aorta abdominalis.....</b>	<b>56</b>
	<i>Quelle: eigene Darstellung.</i>	
<b>Abbildung 32:</b>	<b>DSA-Aufnahme des eines Aneurysmas unmittelbar nach Stentimplantation.....</b>	<b>60</b>
	<i>Quelle: eigene Darstellung.</i>	
<b>Abbildung 33:</b>	<b>DSA-Aufnahme des gleichen Aneurysmas nach 3 Monaten.....</b>	<b>60</b>
	<i>Quelle: eigene Darstellung.</i>	
<b>Abbildung 34:</b>	<b>DSA-Aufnahme unmittelbar nach Stentimplantation.....</b>	<b>60</b>
	<i>Quelle: eigene Darstellung.</i>	
<b>Abbildung 35:</b>	<b>DSA-Aufnahme des gleichen Tieres nach 6 Monaten.....</b>	<b>60</b>
	<i>Quelle: eigene Darstellung.</i>	
<b>Abbildung 36:</b>	<b>DSA Aufnahme der Arteria Abdominalis unmittelbar nach Stentimplantation.....</b>	<b>63</b>
	<i>Quelle: eigene Darstellung.</i>	
<b>Abbildung 37:</b>	<b>DSA-Aufnahme der Arteria Abdominalis des gleichen Tieres 6 Monate nach Stentimplantation.....</b>	<b>63</b>
	<i>Quelle: eigene Darstellung.</i>	
<b>Abbildung 38:</b>	<b>Übersichtsaufnahme vor der Stentimplantation.....</b>	<b>64</b>
	<i>Quelle: eigene Darstellung.</i>	
<b>Abbildung 39:</b>	<b>Übersichtsaufnahme nach der Stentimplantation.....</b>	<b>64</b>
	<i>Quelle: eigene Darstellung.</i>	

<b>Abbildung 40:</b>	<b>Mikroskopische Aufnahme (H&amp;E-Färbung) der Arteria subclavia nach 6 Monaten.....</b>	<b>65</b>
	<i>Quelle: eigene Darstellung.</i>	
<b>Abbildung 41:</b>	<b>Mikroskopische Aufnahme (H&amp;E-Färbung) der Aorta abdominalis nach 6 Monaten.....</b>	<b>65</b>
	<i>Quelle: eigene Darstellung.</i>	
<b>Abbildung 42:</b>	<b>Histologisches Schnittbild (H&amp;E-Färbung) der A. subclavia samt Aneurysma.....</b>	<b>65</b>
	<i>Quelle: eigene Darstellung.</i>	
<b>Abbildung 43:</b>	<b>Vergrößerter Ausschnitt des Aneurysmahalses aus Abb. 41.....</b>	<b>66</b>
	<i>Quelle: eigene Darstellung.</i>	
<b>Abbildung 44a:</b>	<b>Mikroskopische Aufnahme (H&amp;E-Färbung) der A. subclavia.....</b>	<b>66</b>
	<i>Quelle: eigene Darstellung.</i>	
<b>Abbildung 44b:</b>	<b>Mikroskopische Aufnahme (H&amp;E-Färbung) der A. subclavia.....</b>	<b>66</b>
	<i>Quelle: eigene Darstellung.</i>	

## 6.2. Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b>	<b><i>Mittelwerte und Standardabweichung der ausgemessenen Aneurysmen.....</i></b>	<b>58</b>
<b>Tabelle 2:</b>	<b><i>Größe der einzelnen Aneurysmen in der Kurzzeitgruppe.....</i></b>	<b>58</b>
<b>Tabelle 3:</b>	<b><i>Größe der einzelnen Aneurysmen in der Langzeitgruppe.....</i></b>	<b>59</b>
<b>Tabelle 4:</b>	<b><i>Einteilung der angiographischen Restperfusion der Aneurysmen anhand der 5-Punkte-Skala nach Kamran.....</i></b>	<b>59</b>
<b>Tabelle 5:</b>	<b><i>Übersicht und Einteilung der Verschlussraten beider Gruppen anhand der 5-Punkte-Skala und in %.....</i></b>	<b>61</b>
<b>Tabelle 6:</b>	<b><i>Mittelwert, Standardabweichung und P-wert der Okklusionsrate in %....</i></b>	<b>61</b>

## 6.3. Diagrammverzeichnis

<b>Diagramm 1:</b>	<b><i>Verteilung der Tiere auf die Gruppen.....</i></b>	<b>53</b>
<b>Diagramm 2:</b>	<b><i>Überblick der Okklusionsrate nach drei Monaten.....</i></b>	<b>59</b>
<b>Diagramm 3:</b>	<b><i>Überblick der Okklusionsrate nach 6 Monaten.....</i></b>	<b>60</b>
<b>Diagramm 4:</b>	<b><i>Graphische Darstellung der statistischen Daten.....</i></b>	<b>62</b>

## 6.4. Literaturverzeichnis

1. Alaraj, A.; Wallace, A.; Mander, N.; Aletich, V.; Charbel, F. T.; Amin-Hanjani, S. Outcome following symptomatic cerebral vasospasm on presentation in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: coiling vs. clipping. *World neurosurgery* 74(1):138-142; 2010.
2. Alderazi, Y. J.; Shastri, D.; Kass-Hout, T.; Prestigiacomo, C. J.; Gandhi, C. D. Flow diverters for intracranial aneurysms. *Stroke research and treatment* 2014:415653; 2014.
3. Altes, T. A.; Cloft, H. J.; Short, J. G.; DeGast, A.; Do, H. M.; Helm, G. A.; Kallmes, D. F. 1999 ARRS Executive Council Award. Creation of saccular aneurysms in the rabbit: a model suitable for testing endovascular devices. *American Roentgen Ray Society. AJR. American journal of roentgenology* 174(2):349-354; 2000.
4. Amin-Hanjani, S.; Alaraj, A.; Calderon-Arnulphi, M.; Aletich, V. A.; Thulborn, K. R.; Charbel, F. T. Detection of intracranial in-stent restenosis using quantitative magnetic resonance angiography. *Stroke* 41(11):2534-2538; 2010.
5. Andreasen, T. H.; Bartek, J., Jr.; Andresen, M.; Springborg, J. B.; Romner, B. Modifiable risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 44(12):3607-3612; 2013.
6. Berge, J.; Tourdias, T.; Moreau, J. F.; Barreau, X.; Dousset, V. Perianeurysmal brain inflammation after flow-diversion treatment. *AJNR. American journal of neuroradiology* 32(10):1930-1934; 2011.
7. Bilguvar, K.; Yasuno, K.; Niemela, M.; Ruigrok, Y. M.; von Und Zu Fraunberg, M.; van Duijn, C. M.; van den Berg, L. H.; Mane, S.; Mason, C. E.; Choi, M. and others. Susceptibility loci for intracranial aneurysm in European and Japanese populations. *Nature genetics* 40(12):1472-1477; 2008.
8. Brilstra, E. H.; Rinkel, G. J.; van der Graaf, Y.; van Rooij, W. J.; Algra, A. Treatment of intracranial aneurysms by embolization with coils: a systematic review. *Stroke* 30(2):470-476; 1999.
9. Brisman, J. L.; Song, J. K.; Newell, D. W. Cerebral aneurysms. *The New England journal of medicine* 355(9):928-939; 2006.
10. Brown, R. D., Jr.; Huston, J.; Hornung, R.; Foroud, T.; Kallmes, D. F.; Kleindorfer, D.; Meissner, I.; Woo, D.; Sauerbeck, L.; Broderick, J. Screening for brain aneurysm in the Familial Intracranial Aneurysm study: frequency and predictors of lesion detection. *Journal of neurosurgery* 108(6):1132-1138; 2008.



11. Brunken, M.; Kehler, U.; Fiehler, J.; Leppien, A.; Eckert, B. [Coiling vs. clipping: hospital stay and procedure time in intracranial aneurysm treatment]. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin* 181(10):989-995; 2009.
12. Brust, J. C.; Dickinson, P. C.; Hughes, J. E.; Holtzman, R. N. The diagnosis and treatment of cerebral mycotic aneurysms. *Annals of neurology* 27(3):238-246; 1990.
13. Chalouhi, N.; Jabbour, P.; Gonzalez, L. F.; Dumont, A. S.; Rosenwasser, R.; Starke, R. M.; Gordon, D.; Hann, S.; Tjoumakaris, S. Safety and efficacy of endovascular treatment of basilar tip aneurysms by coiling with and without stent assistance: a review of 235 cases. *Neurosurgery* 71(4):785-794; 2012.
14. Cirillo, M.; Scomazzoni, F.; Cirillo, L.; Cadioli, M.; Simionato, F.; Iadanza, A.; Kirchin, M.; Righi, C.; Anzalone, N. Comparison of 3D TOF-MRA and 3D CE-MRA at 3T for imaging of intracranial aneurysms. *European journal of radiology* 82(12):e853-859; 2013.
15. Clare, C. E.; Barrow, D. L. Infectious intracranial aneurysms. *Neurosurgery clinics of North America* 3(3):551-566; 1992.
16. Cloft, H. J.; Altes, T. A.; Marx, W. F.; Raible, R. J.; Hudson, S. B.; Helm, G. A.; Mandell, J. W.; Jensen, M. E.; Dion, J. E.; Kallmes, D. F. Endovascular creation of an in vivo bifurcation aneurysm model in rabbits. *Radiology* 213(1):223-228; 1999.
17. Dai, D.; Ding, Y. H.; Kadirvel, R.; Rad, A. E.; Lewis, D. A.; Kallmes, D. F. Patency of branches after coverage with multiple telescoping flow-diverter devices: an in vivo study in rabbits. *AJNR. American journal of neuroradiology* 33(1):171-174; 2012.
18. Ding, Y. H.; Dai, D.; Danielson, M. A.; Kadirvel, R.; Lewis, D. A.; Cloft, H. J.; Kallmes, D. F. Control of aneurysm volume by adjusting the position of ligation during creation of elastase-induced aneurysms: a prospective study. *AJNR. American journal of neuroradiology* 28(5):857-859; 2007.
19. Dotter, C. T.; Buschmann, R. W.; McKinney, M. K.; Rosch, J. Transluminal expandable nitinol coil stent grafting: preliminary report. *Radiology* 147(1):259-260; 1983.
20. Edlow, J. A.; Malek, A. M.; Ogilvy, C. S. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: update for emergency physicians. *The Journal of emergency medicine* 34(3):237-251; 2008.
21. Edwards, N. J.; Grill, M. F.; Choi, H. A.; Ko, N. U. Frequency and Risk Factors for Cerebral Arterial Disease in a HIV/AIDS Neuroimaging Cohort. *Cerebrovascular diseases* 41(3-4):170-176; 2016.
22. Ferguson, G. G. Physical factors in the initiation, growth, and rupture of human intracranial saccular aneurysms. *Journal of neurosurgery* 37(6):666-677; 1972.

23. Frosen, J.; Tulamo, R.; Paetau, A.; Laaksamo, E.; Korja, M.; Laakso, A.; Niemela, M.; Hernesniemi, J. Saccular intracranial aneurysm: pathology and mechanisms. *Acta neuropathologica* 123(6):773-786; 2012.
24. Fujiwara, N. H.; Cloft, H. J.; Marx, W. F.; Short, J. G.; Jensen, M. E.; Kallmes, D. F. Serial angiography in an elastase-induced aneurysm model in rabbits: evidence for progressive aneurysm enlargement after creation. *AJNR. American journal of neuroradiology* 22(4):698-703; 2001.
25. Geremia, G.; Haklin, M.; Brennecke, L. Embolization of experimentally created aneurysms with intravascular stent devices. *AJNR. American journal of neuroradiology* 15(7):1223-1231; 1994.
26. Gester, K.; Luchtefeld, I.; Busen, M.; Sonntag, S. J.; Linde, T.; Steinseifer, U.; Cattaneo, G. In Vitro Evaluation of Intra-Aneurysmal, Flow-Diverter-Induced Thrombus Formation: A Feasibility Study. *AJNR. American journal of neuroradiology* 37(3):490-496; 2016.
27. Guglielmi, G. History of the genesis of detachable coils. A review. *Journal of neurosurgery* 111(1):1-8; 2009.
28. Han, P. P.; Albuquerque, F. C.; Ponce, F. A.; MacKay, C. I.; Zabramski, J. M.; Spetzler, R. F.; McDougall, C. G. Percutaneous intracranial stent placement for aneurysms. *Journal of neurosurgery* 99(1):23-30; 2003.
29. Hijdra, A.; Braakman, R.; van Gijn, J.; Vermeulen, M.; van Crevel, H. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Complications and outcome in a hospital population. *Stroke* 18(6):1061-1067; 1987.
30. Hoh, B. L.; Topcuoglu, M. A.; Singhal, A. B.; Pryor, J. C.; Rabinov, J. D.; Rordorf, G. A.; Carter, B. S.; Ogilvy, C. S. Effect of clipping, craniotomy, or intravascular coiling on cerebral vasospasm and patient outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 55(4):779-786; discussion 786-779; 2004.
31. Holmes, B.; Harbaugh, R. E. Traumatic intracranial aneurysms: a contemporary review. *The Journal of trauma* 35(6):855-860; 1993.
32. Hong, Y.; Wang, Y. J.; Deng, Z.; Wu, Q.; Zhang, J. M. Stent-assisted coiling versus coiling in treatment of intracranial aneurysm: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 9(1):e82311; 2014.
33. Hughes, J. D.; Samarage, M.; Burrows, A. M.; Lanzino, G.; Rabinstein, A. A. Body Mass Index and Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Decreasing Mortality with Increasing Body Mass Index. *World neurosurgery* 84(6):1598-1604; 2015.
34. Ishihara, H.; Ishihara, S.; Niimi, J.; Neki, H.; Kakehi, Y.; Uemiya, N.; Kohyama, S.; Yamane, F. Risk factors for coil protrusion into the parent artery and associated thrombo-embolic events following unruptured cerebral aneurysm embolization. *Interventional neuroradiology : journal of peritherapeutic neuroradiology, surgical procedures and related neurosciences* 21(2):178-183; 2015.

35. Jahshan, S.; Abla, A. A.; Natarajan, S. K.; Drummond, P. S.; Kan, P.; Karmon, Y.; Snyder, K. V.; Hopkins, L. N.; Siddiqui, A. H.; Levy, E. I. Results of stent-assisted vs non-stent-assisted endovascular therapies in 489 cerebral aneurysms: single-center experience. *Neurosurgery* 72(2):232-239; 2013.
36. Jin, Z.; Gao, F.; Dong, W.; Zhang, L.; Zhang, Z.; Yang, X.; Yang, S.; Zhang, J. [Pathology, imaging and treatment of rare types of intracranial aneurysms]. *Zhonghua wai ke za zhi [Chinese journal of surgery]* 53(7):553-557; 2015.
37. Kallmes, D. F.; Ding, Y. H.; Dai, D.; Kadirvel, R.; Lewis, D. A.; Cloft, H. J. A new endoluminal, flow-disrupting device for treatment of saccular aneurysms. *Stroke* 38(8):2346-2352; 2007.
38. Kallmes, D. F.; Ding, Y. H.; Dai, D.; Kadirvel, R.; Lewis, D. A.; Cloft, H. J. A second-generation, endoluminal, flow-disrupting device for treatment of saccular aneurysms. *AJNR. American journal of neuroradiology* 30(6):1153-1158; 2009.
39. Kallmes, D. F.; Helm, G. A.; Hudson, S. B.; Altes, T. A.; Do, H. M.; Mandell, J. W.; Cloft, H. J. Histologic evaluation of platinum coil embolization in an aneurysm model in rabbits. *Radiology* 213(1):217-222; 1999.
40. Kang, H. G.; Kim, B. J.; Lee, J.; Kim, M. J.; Kang, D. W.; Kim, J. S.; Kwon, S. U. Risk Factors Associated With the Presence of Unruptured Intracranial Aneurysms. *Stroke* 46(11):3093-3098; 2015.
41. Korja, M.; Kaprio, J. Controversies in epidemiology of intracranial aneurysms and SAH. *Nature reviews. Neurology* 12(1):50-55; 2016.
42. Korja, M.; Lehto, H.; Juvela, S. Lifelong rupture risk of intracranial aneurysms depends on risk factors: a prospective Finnish cohort study. *Stroke* 45(7):1958-1963; 2014.
43. Kumar, A.; Jakubovic, R.; Yang, V.; Dacosta, L. Traumatic anterior cerebral artery aneurysms and management options in the endovascular era. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 25:90-95; 2016.
44. Kumar, V.; Robbins, S. L. Robbins basic pathology. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 8th. Auflage,
45. Lanzino, G.; Wakhloo, A. K.; Fessler, R. D.; Hartney, M. L.; Guterman, L. R.; Hopkins, L. N. Efficacy and current limitations of intravascular stents for intracranial internal carotid, vertebral, and basilar artery aneurysms. *Journal of neurosurgery* 91(4):538-546; 1999.
46. Lawson, M. F.; Neal, D. W.; Mocco, J.; Hoh, B. L. Rationale for treating unruptured intracranial aneurysms: actuarial analysis of natural history risk versus treatment risk for coiling or clipping based on 14,050 patients in the Nationwide Inpatient Sample database. *World neurosurgery* 79(3-4):472-478; 2013.

47. Ley, D.; Muhl-Benninghaus, R.; Yilmaz, U.; Korner, H.; Cattaneo, G. F.; Mailander, W.; Kim, Y. J.; Scheller, B.; Reith, W.; Simgen, A. The Derivo Embolization Device, a Second-Generation Flow Diverter for the Treatment of Intracranial Aneurysms, Evaluated in an Elastase-Induced Aneurysm Model. *Clin Neuroradiol*; 2015.
48. Lieber, B. B.; Stancampiano, A. P.; Wakhloo, A. K. Alteration of hemodynamics in aneurysm models by stenting: influence of stent porosity. *Annals of biomedical engineering* 25(3):460-469; 1997.
49. Lim, Y. C.; Kim, C. H.; Kim, Y. B.; Joo, J. Y.; Shin, Y. S.; Chung, J. Incidence and risk factors for rebleeding during cerebral angiography for ruptured intracranial aneurysms. *Yonsei medical journal* 56(2):403-409; 2015.
50. Lonjon, M.; Pennes, F.; Sedat, J.; Bataille, B. Epidemiology, genetic, natural history and clinical presentation of giant cerebral aneurysms. *Neuro-Chirurgie* 61(6):361-365; 2015.
51. Martin, E. M.; Hummelgard, A. B. Traumatic aneurysms. *The Journal of neuroscience nursing : journal of the American Association of Neuroscience Nurses* 18(2):89-94; 1986.
52. Matloob, S. A.; Roach, J.; Marcus, H. J.; O'Neill, K.; Nair, R. Evaluation of the impact of the Canadian subarachnoid haemorrhage clinical decision rules on British practice. *British journal of neurosurgery* 27(5):603-606; 2013.
53. McCormack, R. F.; Hutson, A. Can computed tomography angiography of the brain replace lumbar puncture in the evaluation of acute-onset headache after a negative noncontrast cranial computed tomography scan? *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine* 17(4):444-451; 2010.
54. McDonald, J. S.; Kallmes, D. F.; Lanzino, G.; Cloft, H. J. Use of CT angiography and digital subtraction angiography in patients with ruptured cerebral aneurysm: evaluation of a large multihospital data base. *AJNR. American journal of neuroradiology* 34(9):1774-1777; 2013.
55. Mine, B.; Pezzullo, M.; Roque, G.; David, P.; Metens, T.; Lubicz, B. Detection and characterization of unruptured intracranial aneurysms: Comparison of 3T MRA and DSA. *Journal of neuroradiology. Journal de neuroradiologie* 42(3):162-168; 2015.
56. Molyneux, A. J.; Birks, J.; Clarke, A.; Sneade, M.; Kerr, R. S. The durability of endovascular coiling versus neurosurgical clipping of ruptured cerebral aneurysms: 18 year follow-up of the UK cohort of the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *Lancet* 385(9969):691-697; 2015.
57. Molyneux, A. J.; Kerr, R. S.; Yu, L. M.; Clarke, M.; Sneade, M.; Yarnold, J. A.; Sandercock, P.; International Subarachnoid Aneurysm Trial Collaborative, G. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet* 366(9488):809-817; 2005.

58. Moret, J.; Cognard, C.; Weill, A.; Castaings, L.; Rey, A. The "Remodelling Technique" in the Treatment of Wide Neck Intracranial Aneurysms. *Angiographic Results and Clinical Follow-up in 56 Cases. Interventional neuroradiology : journal of peritherapeutic neuroradiology, surgical procedures and related neurosciences* 3(1):21-35; 1997.
59. Nader-Sepahi, A.; Casimiro, M.; Sen, J.; Kitchen, N. D. Is aspect ratio a reliable predictor of intracranial aneurysm rupture? *Neurosurgery* 54(6):1343-1347; discussion 1347-1348; 2004.
60. Nasr, D. M.; Brown, R. D., Jr. Management of Unruptured Intracranial Aneurysms. *Curr Cardiol Rep* 18(9):86; 2016.
61. Nelson, P. K.; Lylyk, P.; Szikora, I.; Wetzel, S. G.; Wanke, I.; Fiorella, D. The pipeline embolization device for the intracranial treatment of aneurysms trial. *AJNR. American journal of neuroradiology* 32(1):34-40; 2011.
62. Nishido, H.; Piotin, M.; Bartolini, B.; Pistocchi, S.; Redjem, H.; Blanc, R. Analysis of complications and recurrences of aneurysm coiling with special emphasis on the stent-assisted technique. *AJNR. American journal of neuroradiology* 35(2):339-344; 2014.
63. Onizuka, M.; Miskolczi, L.; Gounis, M. J.; Seong, J.; Lieber, B. B.; Wakhloo, A. K. Elastase-induced aneurysms in rabbits: effect of postconstruction geometry on final size. *AJNR. American journal of neuroradiology* 27(5):1129-1131; 2006.
64. Ostergaard, J. R. Risk factors in intracranial saccular aneurysms. Aspects on the formation and rupture of aneurysms, and development of cerebral vasospasm. *Acta neurologica Scandinavica* 80(2):81-98; 1989.
65. Pagiola, I. C.; Paiva, A. L.; de Aguiar, G. B.; de Oliveira, A. C.; Conti, M. L.; Gagliardi, R. J. Cerebral aneurysms associated with human immunodeficiency virus in adults: literature review and new perspectives. *Revista da Associacao Medica Brasileira* 62(1):85-89; 2016.
66. Perry, J. J.; Stiell, I. G.; Sivilotti, M. L.; Bullard, M. J.; Lee, J. S.; Eisenhauer, M.; Symington, C.; Mortensen, M.; Sutherland, J.; Lesiuk, H. and others. High risk clinical characteristics for subarachnoid haemorrhage in patients with acute headache: prospective cohort study. *Bmj* 341:c5204; 2010.
67. Pierot, L.; Biondi, A. Endovascular techniques for the management of wide-neck intracranial bifurcation aneurysms: A critical review of the literature. *Journal of neuroradiology. Journal de neuroradiologie* 43(3):167-175; 2016.
68. Pierot, L.; Boulin, A.; Castaings, L.; Chabolle, F.; Moret, J. [Embolization by direct puncture of hypervascularized ORL tumors]. *Annales d'oto-laryngologie et de chirurgie cervico faciale : bulletin de la Societe d'oto-laryngologie des hopitaux de Paris* 111(7):403-409; 1994.

69. Pierot, L.; Cognard, C.; Anxionnat, R.; Ricolfi, F.; Investigators, C. Endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms: factors affecting midterm quality anatomic results: analysis in a prospective, multicenter series of patients (CLARITY). *AJNR. American journal of neuroradiology* 33(8):1475-1480; 2012.
70. Pierot, L.; Cognard, C.; Anxionnat, R.; Ricolfi, F.; Investigators, C. Remodeling technique for endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms had a higher rate of adequate postoperative occlusion than did conventional coil embolization with comparable safety. *Radiology* 258(2):546-553; 2011.
71. Pierot, L.; Portefaix, C.; Rodriguez-Regent, C.; Gallas, S.; Meder, J. F.; Oppenheim, C. Role of MRA in the detection of intracranial aneurysm in the acute phase of subarachnoid hemorrhage. *Journal of neuroradiology. Journal de neuroradiologie* 40(3):204-210; 2013.
72. Pierot, L.; Spelle, L.; Leclerc, X.; Cognard, C.; Bonafe, A.; Moret, J. Endovascular treatment of unruptured intracranial aneurysms: comparison of safety of remodeling technique and standard treatment with coils. *Radiology* 251(3):846-855; 2009.
73. Prabhakaran, S.; Warrior, L.; Wells, K. R.; Jhaveri, M. D.; Chen, M.; Lopes, D. K. The utility of quantitative magnetic resonance angiography in the assessment of intracranial in-stent stenosis. *Stroke* 40(3):991-993; 2009.
74. Ramgren, B.; Siemund, R.; Nilsson, O. G.; Hoglund, P.; Larsson, E. M.; Abul-Kasim, K.; Bjorkman-Burtscher, I. M. CT angiography in non-traumatic subarachnoid hemorrhage: the importance of arterial attenuation for the detection of intracranial aneurysms. *Acta radiologica* 56(10):1248-1255; 2015.
75. Rao, Q. A.; Newhouse, J. H. Risk of nephropathy after intravenous administration of contrast material: a critical literature analysis. *Radiology* 239(2):392-397; 2006.
76. Raper, D. M.; Starke, R. M.; Komotar, R. J.; Allan, R.; Connolly, E. S., Jr. Seizures after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review of outcomes. *World neurosurgery* 79(5-6):682-690; 2013.
77. Ronkainen, A.; Hernesniemi, J.; Puranen, M.; Niemitukia, L.; Vanninen, R.; Ryyanen, M.; Kuivaniemi, H.; Tromp, G. Familial intracranial aneurysms. *Lancet* 349(9049):380-384; 1997.
78. Sadasivan, C.; Cesar, L.; Seong, J.; Rakian, A.; Hao, Q.; Tio, F. O.; Wakhloo, A. K.; Lieber, B. B. An original flow diversion device for the treatment of intracranial aneurysms: evaluation in the rabbit elastase-induced model. *Stroke* 40(3):952-958; 2009.
79. Schievink, W. I. Marfan syndrome and intracranial aneurysms. *Stroke* 30(12):2767-2768; 1999.
80. Shapiro, M.; Becske, T.; Riina, H. A.; Raz, E.; Zumofen, D.; Nelson, P. K. Non-saccular vertebrobasilar aneurysms and dolichoectasia: a systematic literature review. *Journal of neurointerventional surgery* 6(5):389-393; 2014.

81. Short, J. G.; Fujiwara, N. H.; Marx, W. F.; Helm, G. A.; Cloft, H. J.; Kallmes, D. F. Elastase-induced saccular aneurysms in rabbits: comparison of geometric features with those of human aneurysms. *AJNR. American journal of neuroradiology* 22(10):1833-1837; 2001.
82. Simgen, A.; Ley, D.; Roth, C.; Cattaneo, G. F.; Muhl-Benninghaus, R.; Muller, A.; Korner, H.; Kim, Y. J.; Scheller, B.; Reith, W. and others. Evaluation of occurring complications after flow diverter treatment of elastase-induced aneurysm in rabbits using micro-CT and MRI at 9.4 T. *Neuroradiology* 58(10):987-996; 2016.
83. Simgen, A.; Ley, D.; Roth, C.; Yilmaz, U.; Korner, H.; Muhl-Benninghaus, R.; Kim, Y. J.; Scheller, B.; Reith, W. Evaluation of a newly designed flow diverter for the treatment of intracranial aneurysms in an elastase-induced aneurysm model, in New Zealand white rabbits. *Neuroradiology* 56(2):129-137; 2014.
84. Simon, S. D.; Eskioglu, E.; Reig, A.; Mericle, R. A. Endovascular treatment of side wall aneurysms using a liquid embolic agent: a US single-center prospective trial. *Neurosurgery* 67(3):855-860; discussion 860; 2010.
85. Spence, J. D. Effects of antihypertensive drugs on blood velocity: implications for prevention of cerebral vascular disease. *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques* 4(2):93-97; 1977.
86. Suarez, J. I. Diagnosis and Management of Subarachnoid Hemorrhage. *Continuum (Minneapolis, Minn.)* 21(5 Neurocritical Care):1263-1287; 2015.
87. Tevah, J.; Senf, R.; Cruz, J.; Fava, M. Endovascular treatment of complex cerebral aneurysms with onyx hd-500(R) in 38 patients. *Journal of neuroradiology. Journal de neuroradiologie* 38(5):283-290; 2011.
88. Thompson, B. G.; Brown, R. D., Jr.; Amin-Hanjani, S.; Broderick, J. P.; Cockroft, K. M.; Connolly, E. S., Jr.; Duckwiler, G. R.; Harris, C. C.; Howard, V. J.; Johnston, S. C. and others. Guidelines for the Management of Patients With Unruptured Intracranial Aneurysms: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 46(8):2368-2400; 2015.
89. van Gijn, J.; Rinkel, G. J. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain : a journal of neurology* 124(Pt 2):249-278; 2001.
90. Vlak, M. H.; Algra, A.; Brandenburg, R.; Rinkel, G. J. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Neurology* 10(7):626-636; 2011.
91. Wakhloo, A. K.; Lanzino, G.; Lieber, B. B.; Hopkins, L. N. Stents for intracranial aneurysms: the beginning of a new endovascular era? *Neurosurgery* 43(2):377-379; 1998.

92. Wang, Y.; Ma, C.; Xu, N.; Xu, K.; Wang, H.; Yu, J.; Li, Y.; Wang, K.; Wang, X.; Luo, Q. An improved elastase-based method to create a saccular aneurysm rabbit model. *British journal of neurosurgery* 27(6):779-782; 2013.
93. Wiebers, D. O. Unruptured intracranial aneurysms: natural history and clinical management. Update on the international study of unruptured intracranial aneurysms. *Neuroimaging clinics of North America* 16(3):383-390, vii; 2006.
94. Wiebers, D. O.; Whisnant, J. P.; Huston, J., 3rd; Meissner, I.; Brown, R. D., Jr.; Piepgras, D. G.; Forbes, G. S.; Thielen, K.; Nichols, D.; O'Fallon, W. M. and others. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet* 362(9378):103-110; 2003.
95. Zheng, J.; Zhang, J. Neoplastic cerebral aneurysm from metastatic tumor: a systematic review of clinical and treatment characteristics. *Clinical neurology and neurosurgery* 128:107-111; 2015.



## **7. Publikation und Danksagung**

### **7.1. Publikation**

Ein auf diese Dissertation-Arbeit basierender wissenschaftlicher Artikel wurde zur Veröffentlichung eingereicht und befindet sich zum gegenwärtigen Zeitpunkt in der Prüfphase.

### **7.2. Danksagung**

Zunächst danken möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Reith für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung durch die Zurverfügungstellung der Gerätschaften und Materialien.

Ein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Dr. med. Ruben Mühl-Benninghaus für die freundliche Betreuung, die Einführung in das wissenschaftliche Arbeiten sowie die Hilfe beim Erlernen der OP-Techniken und dem Erstellen der Arbeit.

Ebenfalls danken möchte ich M.D. Ph.D. Tomori Toshiki für die Unterstützung beim Erwerb der chirurgischen Grundfertigkeiten.

Ein großes Dankeschön gilt auch Dr. Giorgio Cattaneo sowie allen Mitarbeitern der Firma Acandis für die Unterstützung und Hilfe bei der Auswertung der Daten.

Ebenso vielen Dank an Herrn Dipl. Biologe Dr. rer. med. Christoph Krick für die freundliche Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Mein Dank geht auch an PD Dr. Christoph Brochhausen-Delius für die Hilfe bei der Aufbereitung, Anfertigung und Begutachtung der histologischen Präparate.

Danken möchte ich außerdem Herrn Prof. Dr. med. M. Menger und Frau Dr. vet. Med. Monika Frings sowie dem gesamten Team der experimentellen Chirurgie für die freundliche Unterstützung.

Abschließend möchte ich meinen Eltern und meinen Geschwistern danken, die mir mein Studium durch ihre Unterstützung ermöglicht haben und stets ein offenes Ohr für meine Sorgen hatten.