

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

**Evaluation der Gefäßreaktion einer neuartigen,  
fibrinbasierten Beschichtung für einen intrakraniellen  
Stent im Kaninchenmodell**

**Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2022

vorgelegt von  
Frederik Alexander Fries  
geb. 17.06.1992 in Ottweiler

Tag der Promotion: 19.06.2023

Dekan: Prof. Dr. med. M. D. Menger

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. W. Reith

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. M. W. Laschke

**Meinen Eltern**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>9</b>
<b>1.1</b>	<b>Deutsche Version .....</b>	<b>9</b>
1.1.1	Titel .....	9
1.1.2	Hintergrund .....	9
1.1.3	Methoden .....	9
1.1.4	Ergebnisse .....	9
1.1.5	Schlussfolgerung.....	10
<b>1.2</b>	<b>Englische Version .....</b>	<b>10</b>
1.2.1	Title .....	10
1.2.2	Background .....	10
1.2.3	Methods .....	10
1.2.4	Results .....	11
1.2.5	Conclusion .....	11
<b>2</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>12</b>
<b>2.1</b>	<b>Intrakranielle Aneurysmen .....</b>	<b>12</b>
2.1.1	Ätiologie und Pathogenese .....	13
2.1.2	Prädisponierende Faktoren.....	14
2.1.3	Erscheinungsformen .....	15
<b>2.2</b>	<b>Krankheitsbild der Subarachnoidalblutung (SAB).....</b>	<b>18</b>
2.2.1	Pathophysiologie.....	19
2.2.2	Klinik.....	19
2.2.3	Komplikationen.....	20
2.2.4	Diagnostik .....	21
2.2.5	Therapie intrakranieller Aneurysmen .....	25
<b>3</b>	<b>Fragestellung und Zielsetzung.....</b>	<b>37</b>
<b>4</b>	<b>Material und Methodik .....</b>	<b>38</b>
<b>4.1</b>	<b>Validität des Tiermodells .....</b>	<b>38</b>
<b>4.2</b>	<b>Versuchstiere.....</b>	<b>38</b>
<b>4.3</b>	<b>Endovaskuläre Materialien .....</b>	<b>39</b>
4.3.1	Aufbau des Flow Diverters .....	39
4.3.2	Modifikation des Flow Diverters .....	39
4.3.3	Implantation des Flow Diverters.....	40

<b>4.4</b>	<b>Thrombozytenaggregationshemmung</b> .....	<b>40</b>
<b>4.5</b>	<b>Anästhesie</b> .....	<b>41</b>
<b>4.6</b>	<b>Endovaskuläre Intervention</b> .....	<b>41</b>
<b>4.7</b>	<b>Einteilung der Gruppen</b> .....	<b>44</b>
4.7.1	Gruppe 1 (beschichtete Gruppe).....	44
4.7.2	Gruppe 2 (unbeschichtete Gruppe).....	45
<b>4.8</b>	<b>Abschlussangiographie</b> .....	<b>45</b>
<b>4.9</b>	<b>Euthanasie der Tiere</b> .....	<b>46</b>
<b>4.10</b>	<b>Histologische Aufarbeitung</b> .....	<b>46</b>
<b>4.11</b>	<b>Histologische und morphometrische Evaluation</b> .....	<b>47</b>
<b>4.12</b>	<b>Statistische Analyse</b> .....	<b>47</b>
<b>5</b>	<b><i>Ergebnisse</i></b> .....	<b>48</b>
<b>5.1</b>	<b>Endovaskuläre Ergebnisse</b> .....	<b>48</b>
5.1.1	Technische Handhabung der Devices .....	48
5.1.2	Periprozedurale Komplikationen .....	48
5.1.3	Gefäßdurchmesser der Kaninchen .....	50
5.1.4	Offenheitsrate überstenteter Gefäßabgänge .....	51
<b>5.2</b>	<b>Histologische Ergebnisse</b> .....	<b>51</b>
<b>5.3</b>	<b>Histomorphometrische Ergebnisse</b> .....	<b>53</b>
<b>6</b>	<b><i>Diskussion</i></b> .....	<b>56</b>
<b>6.1</b>	<b>Relevanz des Themas</b> .....	<b>56</b>
<b>6.2</b>	<b>Methodendiskussion</b> .....	<b>58</b>
<b>6.3</b>	<b>Ergebnisdiskussion</b> .....	<b>59</b>
<b>6.4</b>	<b>Resümee und Ausblick</b> .....	<b>66</b>
<b>7</b>	<b><i>Anhang</i></b> .....	<b>68</b>
<b>7.1</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>68</b>
<b>7.2</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>70</b>
<b>7.3</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>71</b>
<b>8</b>	<b><i>Publikationsliste</i></b> .....	<b>89</b>
<b>8.1</b>	<b>Publikationsnachweis für diese Arbeit</b> .....	<b>89</b>

8.2	Weitere Co- und Erstautorschaften .....	89
	<i>Danksagung</i> .....	91
9	<i>Lebenslauf</i> .....	92

## Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
A.	Arteria
Aa.	Arteriae
Abb.	Abbildung
ACC	Arteria carotis communis
ACI	Arteria carotis interna
ACM	Arteria cerebri media
ACOM	Arteria communicans anterior
ASS	Acetylsalicylsäure
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
cCT	craniale Computertomographie
cm	Zentimeter
cMRT	craniale Magnetresonanztomographie
CT	Computertomographie
CTA	computertomographische Angiographie, CT-Angiographie
DAPT	duale Thrombozytenaggregationshemmung
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
DWI	diffusion-weighted imaging
et al.	et alii, et aliae, et alia
F	French
FD	Flow Diverter
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
G	Gauge
h	Stunde
ICP	Intrakranieller Druck
i.d.R.	in der Regel
IE	Internationale Einheit
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter

mm	Millimeter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
MRA	Magnetresonanztomographie, MR-Angiographie
mRS	modifizierte Rankin-Skala
MRT	Magnetresonanztomographie
NaCl	Natriumchlorid
PCOM	Arteria communicans posterior
PICA	Arteria cerebelli inferior posterior
SAB	Subarachnoidalblutung
SD	Standardabweichung
SAPT	singuläre Thrombozytenaggregationshemmung
TAH	Thrombozytenaggregationshemmung
TOF	Time-of-flight
z.B.	zum Beispiel



# **1 Zusammenfassung**

## **1.1 Deutsche Version**

### **1.1.1 Titel**

Evaluation der Gefäßreaktion einer neuartigen, fibrinbasierten Beschichtung für einen intrakraniellen Stent im Kaninchenmodell

### **1.1.2 Hintergrund**

Aufgrund der Fähigkeit den intra-aneurysmalen Blutfluss zu reduzieren und das Trägergefäß durch Ausbildung einer Neointima zu rekonstruieren besitzen Flow Diverter insbesondere in der Behandlung breitbasiger oder fusiformer intrakranieller Aneurysmen einen großen therapeutischen Stellenwert. Trotz kontinuierlicher Entwicklungen der Materialien ist der Einsatz von Flow Divertern in seltenen Fällen mit schwerwiegenden Komplikationen wie thromboembolischen Ereignissen oder In-Stent-Stenosen verbunden, wodurch der langfristige Einsatz einer dualen Plättchenhemmung notwendig ist. In dieser Studie testeten wir eine neuartige Oberflächenbeschichtung auf Fibrinbasis, welche in Voruntersuchungen *in vitro* eine Reduktion der Thrombogenität zeigte. Hierzu wurde im Kaninchenmodell die Gefäßreaktion eines beschichteten Flow Diverter (Derivo Heal<sup>®</sup>) mit einem unbeschichteten Flow Diverter (Derivo bare) unter dualer Plättchenhemmung verglichen.

### **1.1.3 Methoden**

Es erfolgte die Implantation von insgesamt 30 Flow-Divertern in 10 Kaninchen. 10 Derivo bare und 10 Derivo Heal<sup>®</sup> wurden in die Arteriae carotides communes implantiert. Bei jedem Kaninchen wurde randomisiert und verblindet jeweils ein Derivo Heal<sup>®</sup> in die eine Arteria carotis communis und ein Derivo bare in die andere Arteria carotis communis implantiert. Zusätzlich wurde entweder ein Derivo bare (n = 5) oder ein Derivo Heal<sup>®</sup> (n = 5) in die Aorta abdominalis eines jeden Tieres zur Überprüfung der Durchgängigkeit von Seitenästen implantiert. Die Explantation der Devices erfolgte nach 28 Tagen zur histologischen Untersuchung. Angiographie erfolgte unmittelbar nach Flow Diverter-Implantation sowie nach 28 Tagen.

### **1.1.4 Ergebnisse**

Ein Kaninchen verstarb aufgrund einer verlängerten Narkose nach Flow Diverter-Implantation und wurde von der histologischen und angiographischen Untersuchung ausgeschlossen. Bei einem weiteren Kaninchen kam es in der Arteria carotis communis rechts zu einem „Fischmaul-Effekt“ am proximalen Derivo bare mit Gefäßverschluss nach 28 Tagen. Die beiden Arteriae carotides communes wurden bei diesem Kaninchen von der histologischen Untersuchung ausgeschlossen. Alle Devices zeigten eine vollständige Endothelialisierung. Es

ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Neointimadicke zwischen Derivo bare und Derivo Heal<sup>®</sup>. Für Derivo Heal<sup>®</sup> wurde eine signifikant niedrigere Anzahl an Makrophagen in der Gefäßwand der Arteria carotis communis ( $p = 0,02$ ) und eine signifikant niedrigere Anzahl an Fibrin-/Thrombozytenablagerungen auf der Flow Diverter-Oberfläche in der Aorta abdominalis ( $p = 0,03$ ) beobachtet.

### **1.1.5 Schlussfolgerung**

In diesem Kaninchenmodell zeigte die neuartige Beschichtung auf Fibrinbasis im Vergleich zu dem nicht beschichteten Flow Diverter eine vergleichbare Blut- und Gewebeverträglichkeit unter dualer Plättchenhemmung.

## **1.2 Englische Version**

### **1.2.1 Title**

Evaluation of the vascular response of a novel fibrin-based coating for an intracranial stent in a rabbit model

### **1.2.2 Background**

Due to their ability to reduce intra-aneurysmal blood flow and reconstruct the parent vessel by forming a neointima, flow diverters have great therapeutic value, especially in the treatment of broad-based or fusiform intracranial aneurysms. Despite continuous developments in materials, the use of flow diverters is associated with serious complications such as thromboembolic events or in-stent stenosis in rare cases, which necessitates the long-term use of dual antiplatelet therapy. In this study, we tested a novel fibrin-based surface coating that demonstrated a reduction in thrombogenicity in preliminary *in vitro studies*. For this purpose, the vascular response of a coated flow diverter (Derivo Heal<sup>®</sup>) was compared with an uncoated flow diverter (Derivo bare) under dual antiplatelet therapy in a rabbit model.

### **1.2.3 Methods**

A total of 30 flow-diverters were implanted in 10 rabbits. 10 Derivo bare and 10 Derivo Heal<sup>®</sup> were implanted into the common carotid arteries. In each rabbit, a Derivo Heal<sup>®</sup> was implanted in one common carotid artery and a Derivo bare in the other common carotid artery in a randomized, blinded fashion. In addition, either a Derivo bare ( $n = 5$ ) or a Derivo Heal<sup>®</sup> ( $n = 5$ ) was implanted into the abdominal aorta of each animal to check side branches for patency. Devices were explanted after 28 days for histological examination. Angiography was performed immediately after flow diverter implantation and after 28 days.

#### **1.2.4 Results**

One rabbit died due to prolonged narcosis after flow diverter implantation and was excluded from histological and angiographic examination. In another rabbit, fish-mouthing occurred in the right common carotid artery at the proximal Derivo bare with vessel occlusion after 28 days. Both common carotid arteries were excluded from histological examination in this rabbit. All devices showed complete endothelialization. There was no significant difference in neointima thickness between Derivo bare and Derivo Heal<sup>®</sup>. For Derivo Heal<sup>®</sup>, a significantly lower number of macrophages was observed in the vessel wall of the common carotid artery ( $p = 0.02$ ) and a significantly lower number of fibrin/platelet deposits on the flow diverter surface in the abdominal aorta ( $p = 0.03$ ).

#### **1.2.5 Conclusion**

In this rabbit model, the novel fibrin-based coating showed comparable blood and tissue compatibility under dual antiplatelet therapy compared to the uncoated flow diverter.

## 2 Einleitung

### 2.1 Intrakranielle Aneurysmen

Das Wort Aneurysma hat seinen Ursprung im Altgriechischen und bedeutet „Erweiterung“. Hierbei handelt sich um eine fokale pathologische Gefäß Erweiterung, welche in der Regel die arteriellen Gefäße betrifft. Aneurysmen werden nach Ätiologie, Lokalisation und Konfiguration klassifiziert. Man unterscheidet zwischen sogenannten „echten Aneurysmen“ (Aneurysma verum) und „falschen Aneurysmen“ (Aneurysma spurium), auch Pseudoaneurysmen genannt. Echte Aneurysmen kommen mit Abstand am häufigsten vor und sind durch alle drei Schichten der Gefäßwand begrenzt (Tunica intima, Tunica media und Tunica adventitia). Sie entstehen meist aus einer anlagebedingten Schwäche der Gefäßwand. Pseudoaneurysmen sind abnorme Ausstülpungen oder Erweiterungen von Arterien, die nur von der Tunica adventitia, der äußersten Schicht der Arterienwand, begrenzt werden. Sie treten typischerweise auf, wenn es zu einem Bruch in der Gefäßwand kommt, sodass Blut durch die Innenwand austritt, aber von der Tunica adventitia oder dem umgebenden perivaskulären Weichteilgewebe zurückgehalten wird. Extrakranielle Pseudoaneurysmen sind häufiger als intrakranielle. Zu den üblichen Ursachen von Pseudoaneurysmen gehören Trauma, Drogenabusus, Infektionen und Tumore.

Intrakranielle Aneurysmen sind mit einer Prävalenz von ca. 3% relativ häufig und präsentieren sich zu ca. 90% als sackförmig (sakkulär) [91,201]. 85% dieser sakkulären Aneurysmen finden sich wiederum im vorderen Stromgebiet, vorwiegend an Abzweigungen oder Bifurkationen des Circulus arteriosus Willisii [171]. Fusiforme Aneurysmen sind in der cerebrovaskulären Strombahn sehr viel seltener anzutreffen.

Die genaue Pathogenese der Aneurysmaentstehung wird bis heute kontrovers diskutiert. Vermutet wird eine Kombination mehrerer Faktoren wie kongenitaler Prädisposition, hämodynamischer Faktoren und Arteriosklerose.

Klinisch zeigt sich im Falle einer Ruptur eines intrakraniellen Aneurysmas das Krankheitsbild der Subarachnoidalblutung (SAB). Die Patienten berichten häufig über ein plötzlich auftretendes Kopfschmerzereignis starker Intensität. Auch im unrupturierten Zustand können Aneurysmen Beschwerden verursachen. Beispielsweise können große Aneurysmen durch lokal raumfordernde Wirkung zu Kopfschmerzen oder Hirnnervenlähmungen führen. Aufgrund einer deutlichen Zunahme der zerebralen Bildgebung werden heutzutage vermehrt inzidentelle Aneurysmen diagnostiziert [158,201].

### **2.1.1 Ätiologie und Pathogenese**

Auch wenn die Entstehung intrakranieller Aneurysmen nicht vollständig geklärt ist, geht man insbesondere bei sakkulären Aneurysmen von einem multifaktoriellen Prozess aus. Sowohl genetische Prädisposition als auch lokale entzündliche Prozesse spielen hierbei eine Rolle [9,30,34]. Des Weiteren tragen erworbene Faktoren wie Rauchen, Alkoholkonsum, Arteriosklerose und arterielle Hypertonie zur Aneurysmaentstehung bei. Frauen sind insgesamt häufiger betroffen als Männer.

#### **2.1.1.1 Strukturelle Faktoren**

Grundsätzlich besitzen alle Arterien ein dreischichtiges Wandsystem bestehend aus Tunica intima, Tunica media, Tunica adventitia. Intrakranielle Gefäße haben jedoch in Relation zu gleich großen extrakraniellen Gefäßen eine dünnere Tunica media und adventitia und besitzen keine Lamina elastica externa [13,157,185]. Ein weiteres charakteristisches Merkmal von Hirngefäßen ist die Diskontinuität der Tunica media an Verzweigungsstellen, welche lange Zeit als direkte Ursache für die Entstehung sakkulärer Aneurysmen angenommen wurden [48,55]. Zweifel an der Theorie kamen jedoch auf, als man diese Mediadefekte bei den meisten Menschen post mortem vorfand, von denen wiederum ein Großteil keine zerebralen Aneurysmen zeigte [182,212]. Die Mediadefekte nahmen sogar mit dem Alter an Häufigkeit zu und konnten daher keine angeborenen Schwachstellen sein, welche zwangsläufig zur Aneurysmaentstehung führen. Als Ursache wurde vielmehr eine erworbene Degeneration der Lamina elastica interna und der Tunica media vermutet [183].

#### **2.1.1.2 Hämodynamische Faktoren**

Hämodynamischer Stress scheint ebenfalls bei der Entstehung von Aneurysmen eine Rolle zu spielen. Durch Auftreffen des zentralen Blutstroms entsteht am Apex der Bifurkation ein erhöhter axialer Druck, dessen Wirkung durch den pulsatilen Blutfluss noch verstärkt wird [99]. Infolge dieses stetigen Drucks auf die Gefäßwand kommt es zu einer lokalen Schädigung des Gefäßendothels und der Lamina elastica interna mit Ausbildung einer sackförmigen Aufweitung [212]. In dieser Aussackung entstehen wiederum turbulente Strömungen, welche einen Progress und schließlich eine Ruptur bewirken können [52].

Eine erhöhte Inzidenz für Aneurysmen findet sich auch in Situationen, in denen Hirnarterien durch erhöhten Blutfluss oder verändertes Flussmuster einer größeren Abnutzung als üblich ausgesetzt sind. Beispielsweise können anatomische Variationen des Circulus Willisii oder arteriovenöse Malformationen durch Veränderung der lokalen Hämodynamik die Entstehung von Aneurysmen begünstigen [26,160].

## **2.1.2 Prädisponierende Faktoren**

### **2.1.2.1 Erworbene Faktoren**

Zu den erworbenen, prädisponierenden Faktoren werden insbesondere die arterielle Hypertonie und die Arteriosklerose gezählt. Endothelschäden, Degeneration der Lamina elastica interna und Ausdünnung der glatten Muskelzellen der Tunica media zählen zu den frühen Anzeichen für Aneurysmen [184]. Chronische Hypertonie scheint all diese Prozesse durch Bewirkung einer Intimaverdickung, Nekrosen der Tunica media und Veränderungen der Kollagen- und Elastinsynthese sowie eine Destruktion der Lamina elastica interna zu beeinflussen [82]. Aufgrund dieser strukturellen Veränderungen ist eine aneurysmatische Aussackung der geschwächten Arterienwand deutlich begünstigt. Somit könnte Bluthochdruck der wichtigste erworbene prädisponierende Faktor für die Entstehung von Aneurysmen sein.

Als anerkannte Ursache von Aneurysmen führt die Arteriosklerose zu einer Störung der Gefäßwandintegrität. Subendotheliale Zellproliferation sowie Strömungsturbulenzen durch Anreicherung von Plaques im Gefäßlumen bewirken eine Schwächung und Ausdünnung der Gefäßwand, wodurch die Aneurysmabildung begünstigt wird [38]. Es gibt Anzeichen, dass der Einfluss arteriosklerotischer Faktoren auf die zerebrale Aneurysmabildung ortsabhängig ist und beispielsweise die Entstehung zerebraler Aneurysmen in der A. cerebri media (ACM) stärker beeinflusst als im paraklinoidalen Segment [80]. Auch bei der Entstehung fusiformer Aneurysmen wird der Arteriosklerose eine übergeordnete Rolle zugeschrieben [84].

### **2.1.2.2 Genetische Faktoren**

Der stärkste bekannte Risikofaktor für eine aneurysmatische SAB ist eine positive Familienanamnese. Bis zu 20% der Patienten mit intrakraniellen Aneurysmen weisen eine positive Familienanamnese auf. Besteht kein Zusammenhang zwischen einer familiären Häufung von sakkulären Aneurysmen und einer vererbten Bindegewebserkrankung oder einem Syndrom, spricht man von einer familiären Aneurysmaerkrankung. Bei der familiären Aneurysmaerkrankung werden die Patienten meist schon in jüngeren Jahren symptomatisch, da die Aneurysmen bereits bei geringerer Größe als sporadische Aneurysmen zur Ruptur neigen [147].

Auch einige erbliche Vaskulopathien und Syndrome sind mit erhöhtem Risiko für intrakranielle Aneurysmen assoziiert. Hier sind insbesondere Marfan-Syndrom, Ehlers-Danlos-Syndrom, Loeys-Dietz-Syndrom und Neurofibromatose Typ I [94] sowie fibromuskuläre Dysplasie [105] zu nennen. Diese mit einer Bindegewebsschwäche einhergehenden Erkrankungen weisen meist einen Defekt im Aufbau von Kollagen oder Elastin der Gefäßwand auf. Beim Marfan-Syndrom liegt ein Defekt am FBN1-Gen auf dem Chromosomen 15 vor, welches für Fibrillin, einem Bestandteil von Elastin, codiert. Das Ehlers-Danlos-Syndrom Typ IV zeichnet sich durch

einen Defekt im Typ III Kollagen aus. Durch diese strukturellen Veränderungen entsteht eine Schwächung der Gefäßwand, wodurch die Aneurysmabildung begünstigt wird [93,150].

Bei Patienten mit einer Neurofibromatose Typ I sind in erster Linie die Aorta, Nieren- und Koronararterien sowie Arterien des Gastrointestinaltraktes betroffen. Dennoch wird auch bei dieser Erkrankung ein leicht erhöhtes Risiko für intrakranielle Aneurysmen beobachtet [172].

Auch bei Patienten mit einer autosomal-dominanten polyzystischen Nierenerkrankung besteht mit einer Prävalenz von ca. 11% ein erhöhtes Risiko für eine intrakranielle Aneurysmabildung [27]. Die Rupturrate bei diesen Patienten scheint jedoch mit der der Allgemeinbevölkerung vergleichbar zu sein.

### **2.1.3 Erscheinungsformen**

#### **2.1.3.1 Sakkuläre Aneurysmen**

Etwa 90% der intrakraniellen Aneurysmen sind sakkulär. Sie werden nach ihrer Lage in Seitenwand- und Bifurkationsaneurysmen eingeteilt [153]. Es handelt sich um pathologische, nach auswärts gerichtete, nur aus Tunica intima und Tunica adventitia bestehende Ausstülpungen der Gefäßwand durch einen Defekt der Lamina elastica interna und der Tunica media [12,186]. Aufgrund der ausgedünnten Gefäßwand durch die meist fehlende Lamina elastica interna und Tunica media neigen sie dementsprechend zur Ruptur, insbesondere am Dom, wo die mechanischen Beanspruchungen durch den intravasalen Druck besonders hoch sind. Strukturell gliedern sich sakkuläre Aneurysmen in einen Hals (Neck), in einen Sack (Fundus) und in einen Dom (Apex). Intrakranielle, sakkuläre Aneurysmen können auch nach ihrer Größe klassifiziert werden: klein:  $\leq 5$  mm, mittel: 6 bis 14 mm, groß: 15 bis 25 mm, riesig:  $\geq 25$  mm [50]. I.d.R. werden sie bei einer Halsweite von mehr als 4 mm oder einer Dome-Neck-Ratio von weniger als 2:1 als breitbasig bezeichnet [216] (Abbildung 1).

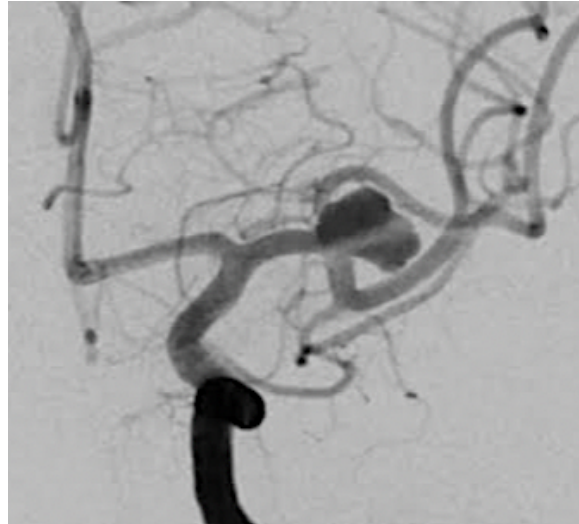


Abbildung 1: DSA eines sakkulären Aneurysmas der linken Mediabifurkation.

Die meisten intrakraniellen sakkulären Aneurysmen entwickeln sich gemäß der maximalen hämodynamischen Belastung an Bifurkationen des Circulus arteriosus Willisii und der ACM. In 85% der Fälle ist dabei das vordere Stromgebiet betroffen. Am häufigsten entstehen die Aneurysmen an der Gabelung der A. communicans anterior (ACOM) mit 35%, gefolgt von der A. carotis interna (ACI) einschließlich der Aufzweigung der A. communicans posterior (PCOM) und der A. ophtalmica (30%), sowie an Bifurkationsstellen der ACM (22%). Die häufigste Prädilektionsstelle im hinteren Stromgebiet ist an der Spitze der A. basilaris (8–12%) [91,123] (Abbildung 2). In ca. 30% der Fälle werden multiple Aneurysmen nachgewiesen [59].

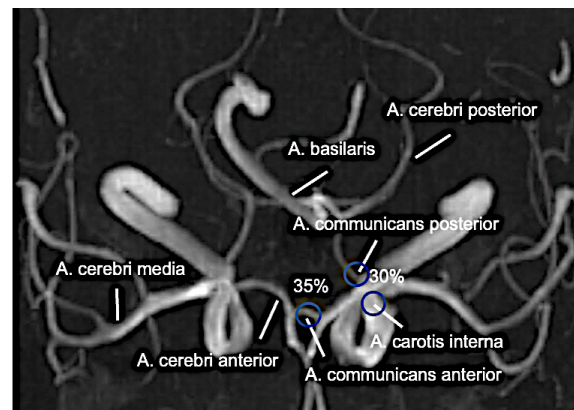
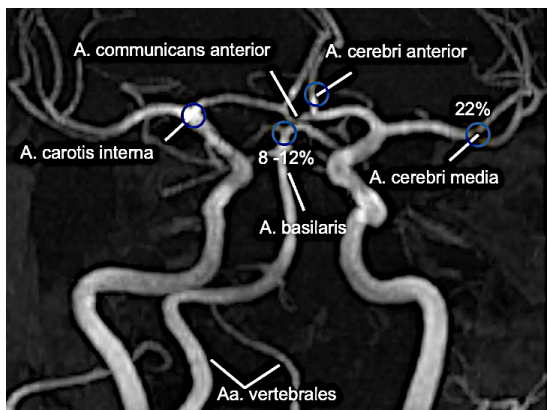


Abbildung 2: TOF-Angiographie zur Darstellung des Circulus arteriosus Willisii mit Häufigkeitsverteilung intrakranieller Aneurysmen.

### 2.1.3.2 Fusiforme Aneurysmen

Fusiforme bzw. spindelförmige Aneurysmen sind seltener anzutreffen und meist arteriosklerotischer Genese [7]. Sie können sich jedoch auch durch lokale Gefäßverletzungen, vaskuläre Kollagenosen (z.B. Lupus), virale Infektionen (z.B. Varicella, HIV), vererbte Vaskulopathien (z.B. Marfan- und Ehlers-Danlos-Syndrom) oder neurokutane Syndrome (NF1,



tuberöse Sklerose) manifestieren [147]. Sie entstehen als fokale zirkumferente Aussackungen unter Einbeziehung der gesamten Gefäßwand an bereits generell ektatischen und elongierten Gefäßen [149]. Anders als die sakkulären Aneurysmen sind nicht die Bifurkationen, sondern lange, nicht verzweigte Gefäßabschnitte vermehrt betroffen. Häufigste Lokalisation ist das vertebrobasiläre Stromgebiet, insbesondere die A. basilaris [47] (Abbildung 3). Im vorderen Stromgebiet sind sie seltener anzutreffen und finden sich hier meist in der ACM und in der ACI [7,116]. Klinisch können sie durch unspezifische Kopfschmerzen ohne Blutung oder auch durch transiente ischämische Attacken sowie Infarkte des hinteren Stromgebietes in Erscheinung treten, dabei liegt der Erkrankungsaltergipfel bei 70-80 Jahren [147].

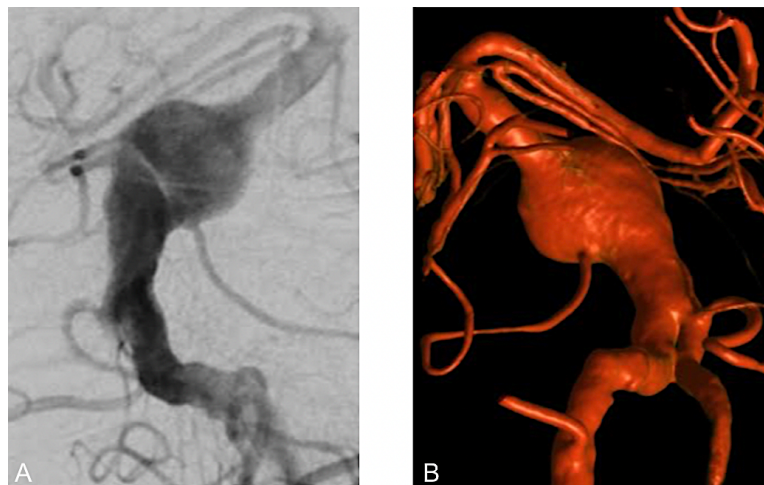


Abbildung 3: DSA (A) eines fusiformen Aneurysmas der A. basilaris sowie 3D-Rekonstruktion einer Rotationsangiographie (B) des gleichen Aneurysmas.

### 2.1.3.3 Mykotische und infektassoziierte intrakranielle Aneurysmen

1885 prägte der Erstbeschreiber Osler den irreführenden Begriff des „mykotischen Aneurysmas“ aufgrund des makroskopisch pilzartigen Erscheinungsbildes, ohne dass zwingend eine Pilzinfektion zugrunde liegen muss [148]. Als Pathomechanismus ist neben einer bakteriellen Streuung, septischen Embolien, dem Fortschreiten lokaler Infektionen auch ein iatrogen oder traumatischer Entstehungsmechanismus möglich [164]. Intrakranielle infektassoziierte Aneurysmen können infolge von bakteriellen Infektionen (z.B. Endokarditis, Syphilis bedingte Heubner Arteriitis), viralen Infektionen (insbesondere HIV), Pilzinfektionen sowie systemischen Arteriitiden wie Riesenzellarteriitis oder Polyarteriitis nodosa entstehen. Es ist wichtig die genaue Ursache zu kennen, um eine adäquate Therapie einleiten zu können. Eine primäre endovaskuläre Therapie infektassoziierter Aneurysmen wird aufgrund der bestehenden Arteriitis mit oft brüchiger und für Risse anfälliger Gefäßwand nicht empfohlen. Bei einer Ruptur ist eine sofortige chirurgische oder endovaskuläre Versorgung indiziert. Bei nicht rupturierten Aneurysmen erfolgt eine antiinfektive Behandlung sowie Kontrollbildgebungen nach 1-2 Wochen. Einige infektassoziierte Aneurysmen können sich

nach Behandlung der Primärinfektion verkleinern oder sogar zurückzubilden. Wenn das Aneurysma an Größe zunimmt oder größenkonstant bleibt, ist eine chirurgische oder endovaskuläre Behandlung unumgänglich [146,214].

#### **2.1.3.4 Intrakranielle Dissektionsaneurysmen**

Eine Dissektion entsteht durch einen Einriss in der Tunica intima und nachfolgendem Eindringen des fließenden Blutes zwischen die Gefäßwandschichten. Meist wird dabei die Tunica intima von der Tunica media abgehoben. Diese subintimal lokalisierten Hämatome können eine Verengung oder einen Verschluss des wahren Lumens bedingen und hierdurch Ischämien verursachen. Kommt es zu einer subadventitiellen Dissektion kann es zu einer Aussackung der Adventitia nach außen mit Ausbildung eines Pseudoaneurysmas kommen [21,71], welches eine Kompression von Hirnnerven oder auch eine Verlangsamung und Verwirbelung des Blutflusses mit Thromboembolien bedingen kann [42,58]. Die Inzidenz von Dissektionen, die zur Bildung von Pseudoaneurysmen führen, wird mit 5% bis 40% angegeben [42,65]. Meist sind die extrakraniellen Anteile der ACI und der A. vertebralis betroffen aufgrund der Mobilität und der anatomischen Nähe knöcherner Strukturen (z.B. Processus styloideus und Halswirbel), wodurch diese Gefäßabschnitte anfälliger für eine Verletzung sind. Dissektionen der ACI oder der Arteria vertebralis können idiopathisch, posttraumatisch, iatrogen nach Manipulationen an der Halswirbelsäule, im Zusammenhang mit den Auswirkungen einer fibromuskulären Dysplasie oder im Zusammenhang mit geringfügigen körperlichen Belastungen in einer ungewohnten Position, z. B. beim Starten eines Rasenmähers, entstehen. Sind intrakranielle Gefäßabschnitte betroffen, kann es in seltenen Fällen zu einer Ruptur mit SAB kommen. Nicht behandelte Dissektionsaneurysmen mit stattgehabter SAB haben eine erneute Blutungsrate von 30% bis 70% [8,169] und sollten daher schnellstmöglich behandelt werden. Hierbei hat sich die endovaskuläre Therapie durch Einbringung eines Stents über die Dissektionsstrecke bewährt [174].

#### **2.1.3.5 Neoplastische Aneurysmen**

Sehr selten sind Aneurysmen mit einer tumorösen Grunderkrankung assoziiert. I.d.R. handelt es sich dabei um fusiforme Aneurysmen oder Pseudoaneurysmen, welche durch metastatische Absiedlungen von Myxomen des Herzens, Chorionkarzinomen, Nierenzellkarzinomen oder Bronchialkarzinomen entstanden sind. Neoplastische Aneurysmen im Rahmen von primären Hirntumoren sind viel seltener.

## **2.2 Krankheitsbild der Subarachnoidalblutung (SAB)**

Bei der Subarachnoidalblutung (SAB) handelt es sich um eine Blutung in den liquorgefüllten Subarachnoidalraum zwischen Arachnoidea und Pia mater. Am häufigsten tritt die SAB im

Zusammenhang mit einem Schädelhirntrauma auf. Eine spontane, d.h. nicht-traumatische SAB ist für 5% der Schlaganfälle verantwortlich [51]. Die weltweite Inzidenzrate der spontanen SAB liegt bei etwa 9,1 pro 100 000 Menschen jährlich, variiert jedoch stark zwischen den Ländern [170]. Sie wird in 85% der Fälle durch Ruptur eines intrakraniellen Aneurysmas hervorgerufen und ist in 10% der Fälle perimesenzephal gelegen ohne Aneurysmanachweis [120]. Bei der nicht-aneurysmalen perimesenzephalen SAB wird eine venöse Blutung vermutet, sie geht mit einer deutlich besseren Prognose einher. Seltene Ursachen können Dissektionen, Thrombose, Vaskulitis, Amyloidangiopathie oder das reversible zerebrale Vasokonstriktionssyndrom sein. In 15-20% der Fälle lässt sich die Blutungsursache nicht feststellen [74]. Die Sterblichkeitsrate beträgt einschließlich der Todesfälle vor dem Krankenhausaufenthalt insgesamt etwa 50%, ein Drittel der Überlebenden bleibt dauerhaft behindert [199]. Zwischen 1950 und 2005 ging die Inzidenz am ehesten aufgrund der fortschreitenden diagnostischen Möglichkeiten um 0,6% pro Jahr zurück [43]. Der Altersgipfel einer aneurysmatischen SAB liegt zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr. Frauen sind ca. 1,6-mal häufiger als Männer betroffen, wobei sich diese Tendenz erst nach dem 50. Lebensjahr zeigt [120]. Als Ursache werden unter anderem Änderungen des Östrogen- und Progesteronspiegels vermutet.

### **2.2.1 Pathophysiologie**

Die häufigste Ursache für eine nicht-traumatische SAB ist die Ruptur eines intrakraniellen Aneurysmas, zumeist ausgelöst durch eine kurzzeitige intrakranielle Druckerhöhung mit Überschreiten einer bestimmten Wandspannung. Das Blut gelangt in den Subarachnoidalraum und breitet sich, begünstigt durch den Liquor, rasch aus. Als Folge kommt es zur Steigerung des Drucks im Liquorraum, welcher sich auf das Hirnparenchym überträgt und zu einer Erhöhung des intrakraniellen Druckes (ICP) führt. Dies wiederum führt zu einem erniedrigten zerebralen Perfusionsdruck mit Minderdurchblutung des gesamten Gehirns. Ischämische Insulte bis zum Hirntod können daraus resultieren. Die Blutung sistiert, wenn sich der ICP dem Druck des Gefäßsystems angepasst hat. Durch den so reduzierten Blutfluss im Aneurysma kann sich ein Thrombus bilden und die Blutung vollständig zum Stillstand bringen.

### **2.2.2 Klinik**

Klinisch kann sich eine SAB je nach Schweregrad sehr variabel präsentieren. Am häufigsten gebräuchlich ist dabei die Stadieneinteilung nach Hunt und Hess (Tabelle 1). Die Symptome reichen von leichten Kopfschmerzen und/oder Meningismus (Grad I) bis hin zum tiefen Koma (Grad V). Die Kopfschmerzen werden als plötzlich einsetzend, "donnerähnlich", besonders intensiv beschrieben und sind Folge der meningealen Reizung. Zwischen 20% bis 40% der Patienten berichten Tage bis 2 Wochen vor der SAB von Kopfschmerzereignissen, welche

durch sogenannte „Warnblutungen“ ausgelöst werden [14,83,177]. Diese entstehen wahrscheinlich durch eine unvollständige Ruptur des Aneurysmas mit intermittierendem Blutaustritt. Aufgrund derartiger „Warnblutungen“ besteht ein deutlich erhöhtes Blutungsrisiko infolge der körpereigenen Thrombolyse.

Grad	Klinik
I	Asymptomatisch oder leichter Kopfschmerz und/oder leichter Meningismus
II	Mäßige bis starke Kopfschmerzen, Meningismus, Hirnnervenausfälle möglich
III	Somnolenz und/oder Verwirrtheit und/oder leichte fokalneurologische Ausfälle
IV	Sopor,mäßige bis schwere fokalneurologische Ausfälle, vegetative Störungen
V	Koma, Einklemmungszeichen

Tabelle 1: Klassifikation der SAB nach Hunt und Hess.

### 2.2.3 Komplikationen

Die Sterblichkeit im Krankenhaus liegt bei ca. 18%, 3% bei Hunt-Hess-Grad I oder II, 9% bei Grad III, 24% bei Grad IV und 71% bei Grad V [103]. Der klinische Verlauf nach dem Primäreignis kann durch eine Vielzahl von Komplikationen beeinträchtigt werden. Besonders hervorzuheben sind dabei Rezidivblutungen, Vasospasmen sowie die Entwicklung eines Hydrozephalus.

Die größte Gefahr eines nicht behandelten Aneurysmas stellt die Rezidivblutung dar. Sie tritt zu 9-17% in den ersten 24 Stunden auf, am häufigsten jedoch innerhalb der ersten 6 Stunden [104,195]. Die Rate an Rezidivblutungen steigt mit dem Schweregrad der initialen SAB an [81]. Weiterhin scheint es eine Korrelation zwischen Rezidivblutungsrate und hohem systolischem Blutdruck sowie intrazerebraler oder intraventrikulärer Blutung, Aneurysmen der hinteren Zirkulation und Aneurysmen mit einer Größe von > 10 mm zu geben [92,193]. Insgesamt ist die Prognose bei Nachblutungen verheerend [24,142]. Nach Coil-Embolisation kommt es innerhalb der ersten 3 Tage in etwa 2% der Fälle zu Nachblutungen, welche mit einer Mortalität von 75% einhergehen [113].

Vasospasmen sind ein wesentlicher Grund für Morbidität und Mortalität im Rahmen einer SAB [117]. Der genaue Pathomechanismus ist bis heute nicht geklärt. Man vermutet, dass Blutabbauprodukte im Liquor die Synthese von gefäßdilatierenden Substanzen hemmen und

die Ausschüttung von vasokonstriktiven Substanzen beeinflussen. Diese These wird dadurch untermauert, dass Vasospasmen bevorzugt in den Gefäßabschnitten auftreten, die unmittelbar benachbart zu den Blutabbauprodukten im Liquor sind [54,97]. Am häufigsten werden sie zwischen dem 4. und 12. Tag beobachtet mit Höchstwert am 7. Tag [78]. Während sich bei 70% der Patienten angiographisch Gefäßverengungen zeigen, treten bei 20 bis 30% neurologische Defizite auf [89]. Klinisch können sich Vasospasmen über transitorische ischämische Attacken bis hin zu Infarkten im korrespondierenden Gefäßterritorium äußern. Die Vasospamustherapie gestaltet sich schwierig und besteht zumeist aus blutdrucksteigernden Maßnahmen mittels Katecholamingabe und Gefäßdilatation mittels Calciumantagonisten oral oder intravenös nach erfolgtem Verschluss des Aneurysmas. Die sogenannte „Triple-H-Therapie“ bestehend aus Hypervolämie, Hypertonie und Hämodilution ist aufgrund des Risikos kardiopulmonaler Komplikationen nur noch Therapieoption bei manifesten Ischämien. Bei schweren refraktären zerebralen Vasospasmen nach SAB kann eine zusätzliche endovaskuläre Behandlung mittels selektiver intraarterieller Gabe pharmakologischer Wirkstoffe (beispielsweise Calciumantagonisten wie Nimodipin) oder Aufdehnung vasospastischer Segmente mittels Ballonkatheter das klinische Outcome verbessern [22]. Eine neuere Methode besteht in der vorübergehenden mechanischen Aufweitung der Gefäßwand mittels Stent-Retriever [101,188].

Hydrozephalus als häufige Komplikation der SAB tritt bei ca. 20 bis 30% der Patienten auf und kann sich sowohl akut innerhalb der ersten 3 Tage als auch chronisch erst nach 14 Tagen entwickeln [35]. Er entsteht durch Störung der Liquorzirkulation infolge einer Verstopfung der Pacchioni-Granulationen durch Blutabbauprodukte (Hydrozephalus malresorptivus) oder seltener im Rahmen eines intraventrikulären Blutkoagels (Hydrozephalus occlusus) mit konsekutivem Liquoraufstau. Klinisch kann sich der Hydrozephalus in progredienter Vigilanzminderung, Kopfschmerzen, Harninkontinenz und Gangunsicherheit äußern. Nach Sicherung der Diagnose durch eine Computertomographie erfolgt i.d.R. die Einlage einer externen Ventrikeldrainage zur temporären Liquordrainage.

Als weitere mögliche Komplikationen sind insbesondere Krampfanfälle, Elektrolytstörungen, Glaskörperblutungen (Terson-Syndrom) sowie kardiale und pulmonale Komplikationen zu nennen.

#### **2.2.4 Diagnostik**

Bei Verdacht auf SAB hat sich die notfallmäßige Durchführung einer nativen cranialen Computertomographie (cCT) aufgrund ihrer universellen Verfügbarkeit und kurzen Untersuchungsdauer im klinischen Alltag durchgesetzt. Sie weist in den ersten 6 Stunden eine Sensitivität bis zu 99% auf [46], die bis zum Ende der ersten Woche jedoch rasch abnimmt

(um ca. 50%) [33]. Im Falle einer SAB stellt sich das frische Blut im nativen cCT im Subarachnoidalraum hyperdens dar und findet sich insbesondere im Bereich des Circulus arteriosus Willisii oder der Sylvischen Fissur (Abbildung 4). Das Aneurysma direkt ist sehr selten nachweisbar, allerdings können Rückschlüsse auf die Lokalisation geschlossen werden, wenn das Ausmaß der SAB begrenzt ist. So rupturieren Aneurysmen der ACOM oft in den vorderen Interhemisphärenspalt während Mediabifurkationsaneurysmen zur Ruptur in die Sylvische Fissur neigen. Bei unauffälligem Nativ-cCT erfolgt eine Lumbalpunktion i.d.R. 8 bis 12 Stunden nach Symptombeginn, um eine Xanthochromie von einer frischen, iatrogenen Blutbeimengung abzugrenzen.



Abbildung 4: CT einer SAB mit hyperdensen Blutanteilen in den basalen Zisternen, im vorderen basalen Interhemisphärenspalt und in der partiell miterfassten Sylvischen Fissur beidseits.

Die Drei-Gläser-Probe allein hat sich als nicht ausreichend zuverlässig erwiesen. Die visuelle Beurteilung des xanthochromen Überstandes vor einem weißen Hintergrund durch einen erfahrenen Untersucher wird von der aktuellen DGN-Leitlinie als ausreichend erachtet.

Eine Alternative zur cCT ist die craniale MRT (cMRT). Durch die Flüssigkeitsunterdrückung in der FLAIR-Sequenz (Fluid Attenuated Inversion Recovery) stellt sich die Blutung im sonst hypo- bis isointensen Liquor hyperintens dar (Abbildung 5). Die T2\*-gewichtete Gradienten-Echo-Sequenz verstärkt die durch Blutabbauprodukte wie Hämosiderin hervorgerufene magnetische Suszeptibilität und zeigt ältere Blutungen als umschriebene Signalauslöschungen [175]. Anhand des Verteilungsmusters der Hämosiderinablagerungen und unter Berücksichtigung klinischer Informationen kann die T2\*w wichtige Hinweise bezüglich der zugrundeliegenden Gefäßerkrankung liefern [32,90] (Abbildung 6). Insbesondere im subakuten oder chronischen Stadium, oder bei sehr kleinen Blutungen zeigt die MRT eine größere Sensitivität als die CT [40,145]. Dennoch spielt sie in der Akutdiagnostik

aufgrund der langen Untersuchungsdauer, der oft schlechteren Verfügbarkeit und der schwierigeren Überwachbarkeit des Patienten während der Untersuchung eine untergeordnete Rolle.

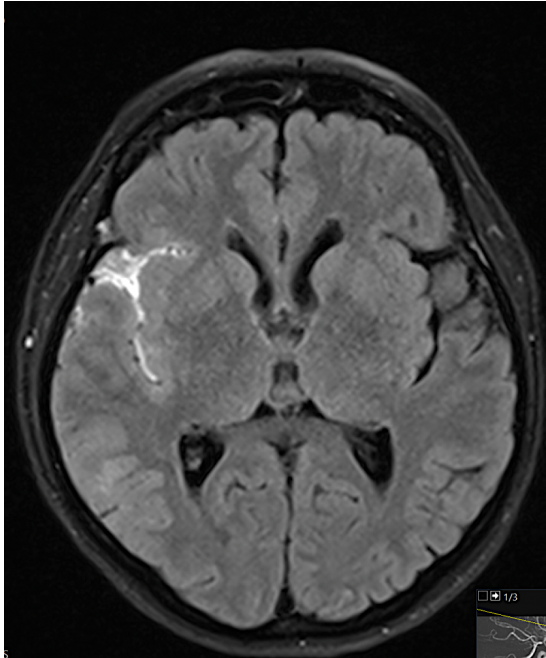


Abbildung 5: Signalanhebungen der FLAIRw in der Sylvischen Fissur rechts, vereinbar mit SAB-Anteilen im Rahmen eines rupturierten ACM-Aneurysmas.

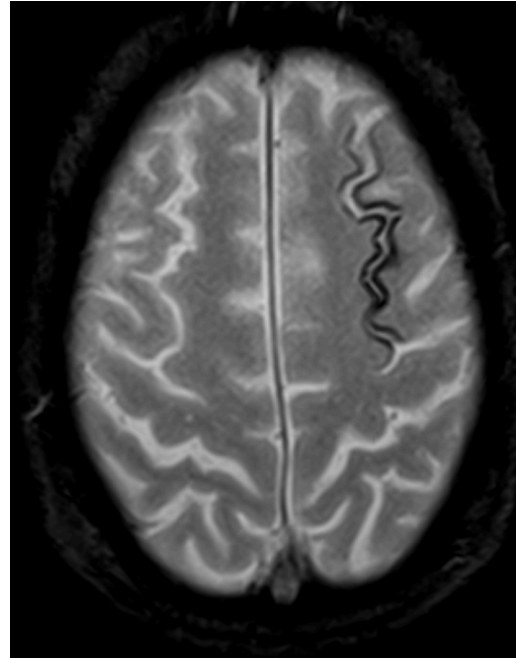


Abbildung 6: In der T2\*w hypointenser Sulkus links frontal als Zeichen von Hämosiderin-Ablagerungen nach stattgehabter SAB bei bekannter Amyloidangiopathie.

Bei Nachweis einer SAB ist eine digitale Subtraktionsangiographie (DSA) erforderlich, um auf die Suche nach der ursächlichen Blutungsquelle zu gehen. Im Falle eines intrakraniellen Aneurysmas kann die Lokalisation und Morphologie des Aneurysmas genauestens erfasst und somit die weitere therapeutische Vorgehensweise eingeleitet werden. I.d.R. erfolgt die zusätzliche Anfertigung gedrehter Aufnahmen und einer 3D-Rotationsangiographie zur Darstellung des Aneurysmahalses und des Trägergefäßes aus verschiedenen Blickwinkeln (Abbildung 7). Da nicht selten mehrere Aneurysmen vorhanden sind, wird eine intraarterielle selektive zerebrale Katheter-Panangiographie durchgeführt, um alle hirnersorgenden Gefäße begutachten zu können. Gelingt bei Vorliegen einer nicht perimesenzephalen basalen SAB der Nachweis einer Blutungsquelle nicht, sollte die Untersuchung im Verlauf der ersten 6 Wochen nach der aktuellen DGN-Leitlinie wiederholt werden.

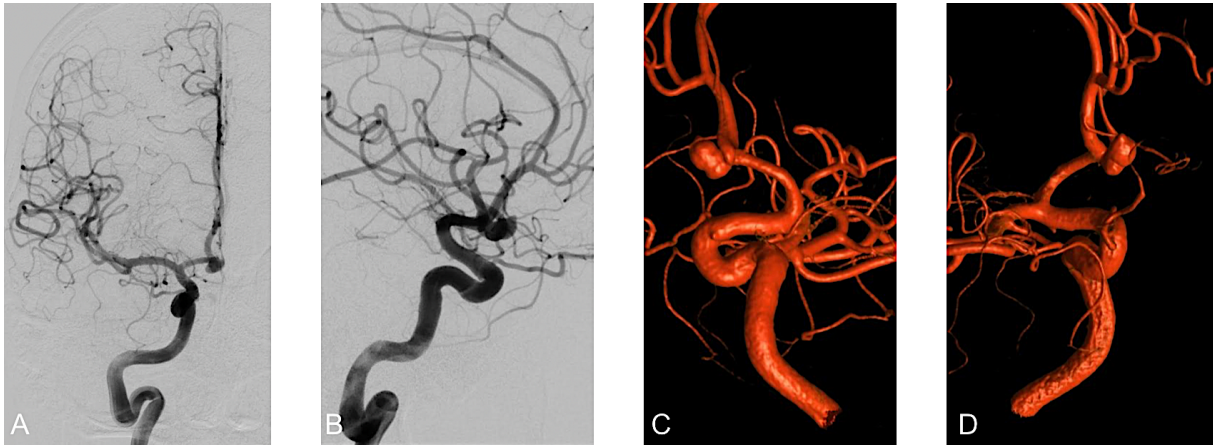


Abbildung 7: DSA eines ACOM-Aneurysmas im posterior-anterioren (A) und im seitlichen (B) Strahlengang sowie 3D-Rotationsangiographie aus verschiedenen Perspektiven (C, D).

Neben der DSA sind auch die CT-Angiographie (CTA) und die MR-Angiographie (MRA) zum Nachweis von Aneurysmen geeignet. Bei zunehmend besser werdender Bildqualität besitzt die CTA mittlerweile auch bei Aneurysmen  $< 3$  mm eine hohe Sensitivität [210] und vermittelt schnell eine Übersicht über die Gefäßsituation (Abbildung 8). Sie können jedoch in der Nähe des Knochens aufgrund von Artefakten oder an Gefäßüberschneidungen nur eingeschränkt beurteilbar sein. Auch bei der akkuraten Bestimmung einer Aneurysmavergrößerung *in vitro* stößt die CTA an ihre Grenzen [4].

Bei der MRT eignen sich die Time-of-Flight-MRA (TOF-MRA) sowie die kontrastmittelunterstützte MRA zum Nachweis von Aneurysmen. Die TOF-MRA gestattet die Darstellung des Gefäßsystems ohne Kontrastmittelgabe und eignet sich somit auch zur Darstellung von Aneurysmen bei Patienten mit absoluter Kontraindikation für CT- oder MRT-Kontrastmittel [209]. Sie macht sich zunutze, dass frisch einfließendes Blut eine höhere Magnetisierung als stationäres Gewebe aufweist, welches durch kurze Repetitionszeiten stark gesättigt wird. Blutgefäße mit frisch einströmendem Blut werden somit signalreich dargestellt (Abbildung 9). Bei turbulentem Blutfluss gestaltet sich die Artefaktreduktion in der TOF-MRA jedoch schwierig, weshalb es unter anderem häufig zur Überschätzung von Stenosen kommt. Bei der kontrastmittelunterstützten MRA wird durch die intravenöse Injektion von beispielsweise gadoliniumhaltigem Kontrastmittel das Blut auf T1-gewichteten Aufnahmen signalreich dargestellt. Durch anschließende Subtraktion des angrenzenden Gewebes erhält man eine schnell durchführbare, risikoarme und weniger artefaktanfällige dreidimensionale Gefäßdarstellung [130]. Die MRA eignet sich zum Screening von unrupturierten Aneurysmen bei Patienten mit Risikoprofil und hat sich auch als nicht-invasive Verlaufskontrolle bei Patienten mit Zustand nach Aneurysma-Coiling bewährt [53,194,213].





Abbildung 8: In der CTA zeigt sich ein sakkuläres Aneurysma am Abgang der PCOM aus der ACI.

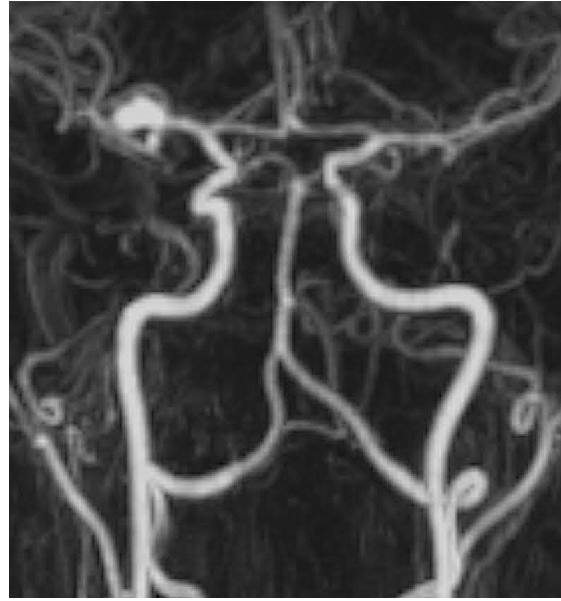


Abbildung 9: Großes, sakkuläres Aneurysma an der Bifurkation der ACM rechts in der TOF-MRA.

### 2.2.5 Therapie intrakranieller Aneurysmen

Prinzipiell sollte die Ausschaltung eines rupturierten, intrakraniellen Aneurysmas aufgrund der hohen Rezidivblutungsgefahr schnellstmöglich innerhalb der ersten 72 Stunden noch vor dem Einsetzen der ersten Vasospasmen erfolgen [205]. Die Therapieoptionen und -risiken sollten im interdisziplinären Dialog zwischen erfahrenen interventionellen Neuroradiologen und vaskulären Neurochirurgen abgewogen werden.

Werden intrakranielle Aneurysmen zufällig gefunden, bezeichnet man sie als inzidentell. Symptomatisch können sie auch im unrupturierten Zustand werden, beispielsweise durch Kompression von Hirnnerven. Bei unrupturierten intrakraniellen Aneurysmen muss zwischen dem individuellen Rupturrisiko des Patienten und dem Behandlungsrisiko abgewogen werden, ob eine primärprophylaktische Therapie in Frage kommt. Die Rupturwahrscheinlichkeit intrakranieller Aneurysmen hängt gemäß den „International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms“ (ISUIA) - Studien insbesondere von 3 Parametern ab: Größe, Lage und eine vorausgegangene SAB [131,206].

Während asymptotische intrakranielle Aneurysmen der hinteren Zirkulation (einschließlich der PCOM) sowie Aneurysmen mit einem Maximaldurchmesser  $\geq 7$  mm der vorderen Zirkulation eine Behandlung rechtfertigen, muss bei Aneurysmen  $< 7$  mm Maximaldurchmesser der vorderen Zirkulation das individuelle Rupturrisiko abgeschätzt werden. Aneurysmen  $< 5$  bis  $7$  mm können aufgrund hämodynamischer und entzündlicher

Komponenten sehr instabil sein und eine Behandlung rechtfertigen [215]. Auch deutlich kleinere Aneurysmen können rupturieren, beispielsweise berichteten Chalouhi et al. über ihre Behandlungserfahrungen von 151 Patienten mit rupturierten Aneurysmen < 3 mm zwischen 2004 und 2011 [31]. Paradoxe Weise sind Aneurysmen, die im Rahmen der Diagnostik bei SAB gefunden werden, überwiegend klein, wofür mehrere Hypothesen existieren [207]. Zum einen vermutet man, dass kleine Aneurysmen selbst bei niedriger Rupturrate absolut gesehen häufiger rupturieren, da sie deutlich häufiger vorkommen. Zum anderen geht man davon aus, dass Aneurysmen in ihrer Entwicklung eine vulnerable Phase durchlaufen, in der sie bevorzugt rupturieren. Anschließend kommt es zu einer Stabilisierung der Gefäßwand. Die meisten unrupturierten Aneurysmen werden in diesem Zustand inzidentell entdeckt, was deren niedrige Rupturrate erklärt [144]. Zur Behandlung von Aneurysmen stehen das mikrochirurgische Clipping und die endovaskuläre Intervention zur Verfügung.

#### **2.2.5.1 Endovaskuläres Coiling und chirurgisches Clipping im Vergleich**

Die Wahl der Erstbehandlung bei aneurysmatischer SAB wurde in mehreren großen Studien evaluiert. Die größte randomisierte multizentrische Studie zu dieser Thematik ist die International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) und gilt als Wendepunkt in der Aneurysmtherapie, welche früher Domäne der Neurochirurgie war. In dieser Studie wurden 2143 Patienten mit rupturierten Aneurysmen eingeschlossen, die sowohl für neurochirurgisches Clipping als auch für endovaskuläres Coiling geeignet waren. Auch wenn das Risiko einer Rezidivblutung nach endovaskulärem Coiling höher war, zeigte sich eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit auf behinderungsfreies Überleben in der endovaskulären Gruppe im Vergleich zur neurochirurgischen Gruppe, welche auch in den Langzeitergebnissen nach 10 Jahren in einer Subgruppe bestätigt werden konnte [132–135]. Zudem zeigte eine neuropsychologische Begleitstudie „N-ISAT“ eine signifikant niedrigere kognitive Beeinträchtigung in der endovaskulären Gruppe [173].

Die kleinere, monozentrische, nicht-randomisierte Barrow Ruptured Aneurysm Trial (BRAT) schloss 358 Patienten mit SAB ein, die abwechselnd einem neurochirurgischen Clipping oder einem endovaskulären Coiling zugewiesen wurden. Sie weist im Vergleich zur ISAT-Studie eine geringere statistische Aussagekraft auf. In den finalen Ergebnissen nach 10 Jahren zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich modifizierter Rankin-Skala (mRS) oder Todesfälle. Der klinische Outcome von Patienten mit rupturierten Aneurysmen der hinteren Zirkulation war nach 1 Jahr in der Coiling-Gruppe besser, wies aber im langfristigen Verlauf keine statistische Signifikanz mehr auf. Die Rate vollständiger Aneurysma-Okklusionen und der Wiederbehandlungen begünstigte die Clipping-Gruppe ohne dass sich ein Unterschied im klinischen Outcome zeigte [128,179–181].

Ein systematisches Review aus dem Jahre 2018 schloss 4 randomisierte Studien ein (ISAT 2002; Koivisto 2000; Li 2021; Brilstra 2000). Diese verglichen das endovaskuläre Coiling mit dem neurochirurgischen Clipping bei Patienten mit SAB aufgrund eines rupturierten Aneurysmas [114]. Das Zusammenführen der Ergebnisse zeigte ein besseres klinisches Outcome nach Coiling im Vergleich zu Clipping nach einem Jahr. In nachfolgenden Untersuchungen nach 5 und 10 Jahren erwies sich der Unterschied zwischen den beiden Gruppen als geringer und war nicht mehr statistisch signifikant. Als Ursache für die niedrigere Effektstärke vermutet man unter anderem das konkurrierende Risiko durch andere kardiovaskuläre Erkrankungen [163]. Des Weiteren waren Langzeitergebnisse in der eingeschlossenen ISAT-Studie nur für eine Subgruppe verfügbar, was zu einer geringeren statistischen Aussagekraft führte [114].

Nach den zuletzt veröffentlichten Leitlinien der DGN gilt die Empfehlung, dass Aneurysmen, die sich im interdisziplinären Dialog zwischen erfahrenen vaskulären Neurochirurgen und interventionellen Neuradiologen für beide Verfahren eignen, dem Patienten aufgrund besserer klinischer Langzeitergebnisse die Behandlungsoption Coiling angeboten werden soll [187]. Durch Entwicklung neuartiger Coils und Stents zur Behandlung intrakranieller Aneurysmen ist zu erwarten, dass die Tendenz zugunsten der endovaskulären Therapie in den nächsten Jahren weiter zunehmen wird. Allerdings ist zu beachten, dass sich Aneurysmen aufgrund ungünstiger Morphologie oder Lage an abzweigenden Gefäßen endovaskulär als schwer therapierbar erweisen können. Deshalb sollten intrakranielle Aneurysmen in einer Klinik behandelt werden, in welcher beide Therapieoptionen angeboten werden können.

#### **2.2.5.2 Chirurgische Aneurysmathherapie (Clipping)**

Beim Clipping wird ein kleiner Metallclip entlang des Aneurysmahalses unter Erhalt des Trägergefäßes gesetzt, um das Aneurysma vom Blutfluss abzuschotten. Die Technik wurde erstmals 1938 am Johns Hopkins Hospital von Dr. Walter Dandy durchgeführt [41] und wurde somit schon lange vor der endovaskulären Behandlungsmethode praktiziert. Es handelt sich um einen offen-chirurgischen Eingriff, bei dem das Aneurysma in Vollnarkose durch Kraniotomie und Eröffnung des Subarachnoidalraums mikrochirurgisch freigelegt wird. In den letzten Jahren wurden i.d.R. Titanclips aufgrund ihrer MRT-Tauglichkeit verwendet. Um der unterschiedlichen Gefäßanatomie und Aneurysmamorphologie gerecht zu werden, liegen Clips in unterschiedlicher Konfiguration vor. Die besten Ergebnisse beim Clipping werden im vorderen Stromgebiet erzielt. Die chirurgische Versorgung von Aneurysmen des hinteren Stromgebietes erweist sich als anspruchsvoll aufgrund des schwierigen operativen Zugangsweges mit Nähe zu Hirnnerven und Hirnstamm [198]. Daher ist Clipping im hinteren Stromgebiet mit einer höheren Morbidität und Mortalität im Vergleich zum vorderen Stromgebiet verbunden [108].

### 2.2.5.3 Endovaskuläre Aneurysmatherapie

#### 2.2.5.3.1 Platinspiralen (Coils)

Die Einführung gezielt ablösbarer Metallspiralen, den sogenannten Guglielmi-Detachable-Coils (GDC) zur Aneurysma-Okklusion als alternative Methode zum Clipping erfolgte 1991 durch den italienischen Neurochirurgen Dr. Guido Guglielmi und war ein Meilenstein in der endovaskulären Aneurysmatherapie [63,64].

Unter fortwährender Durchleuchtungskontrolle werden die weichen, sehr dünnen, auf dem Transportdraht gestreckten Platinspiralen über einen Mikrokatheter ins Aneurysmalumen geschoben, in welchem sie wieder aufgrund des Memory-Effekts in ihre ursprüngliche Spiralforn übergehen und einen Knäuel mit großer thrombogener Oberfläche ausbilden. Bei korrekter Lage werden sie durch Anbringen von Gleichstrom vom Trägerdraht elektrolytisch abgelöst. Inzwischen stehen auch mechanisch, thermisch oder hydraulisch ablösbare Varianten zur Verfügung. Der Eingriff wird in Vollnarkose durchgeführt, um Patientenbewegungen zu vermeiden. Durch Stase und Thrombosierung des Blutes zwischen den Coilmaschen wird das Aneurysma von der Blutzirkulation abgeschottet, um eine Blutung oder Rezidivblutung des Aneurysmas zu verhindern. Angiographisch zeigt sich im Idealfall ein vollständiger Verschluss des Aneurysmas (Abbildung 10). Im langfristigen Verlauf kommt es zu narbig-bindegewebsartigen Umbauprozessen im Aneurysma und Ausbildung eines Neoendothels entlang des Aneurysmahalses.



Abbildung 10: 3D-Rotationsangiographie (A) eines ACOM-Aneurysmas sowie Kontroll-DSA (B) nach Coil-Embolisation ohne Restperfusion.

Die Platinspiralen müssen dabei so dicht wie möglich platziert werden, um eine Rekanalisation des Aneurysmahalses durch verzögerte Coilkompaktierung zu vermeiden [102]. Die maximal erreichbare Packungsdichte mit reinen Platinspiralen beträgt hierbei ca. 30% [168]. Zudem sollte die Protrusion von Coilschlingen in das Trägergefäß aufgrund des erhöhten Risikos

thromboembolischer Ereignisse vermieden werden [211]. Coils sind in unterschiedlicher Geometrie verfügbar. Bei den reinen Platinspiralen unterscheidet man zwischen einer zwei- und dreidimensionalen Form. Die später entwickelten 3D-Coils können sich im Gegensatz zu den zweidimensionalen helikalen Coils durch mögliche Ablenkungspunkte in 3 Raumrichtungen entfalten. Sie lassen sich so leichter in freie Nischen des Aneurysmalumens legen mit höherer Packungsdichte [202].

Zur Senkung der Rekanalisationsrate, welche insbesondere bei breitbasigen oder großen Aneurysmen eine Herausforderung darstellt [72], wurden im Laufe der Zeit unterschiedlich modifizierte Coils entwickelt mit beispielsweise biologisch aktiver Oberfläche oder anschwellender Hydrogel-Beschichtung [178].

Die bioaktiven Coils wurden erstmals 2002 durch Boston Scientific als Matrix Coil vorgestellt und waren so konzipiert, dass sie durch eine verstärkte immunologische Reaktion die Organisation des Thrombus um die Coils verbesserten und so eine sichere Abschirmung vom Bluteinstrom gewährleisteten [140]. Letztendlich konnten die Matrix Coils ihrem Ruf nicht gerecht werden und zeigten keinen signifikanten Vorteil in Bezug auf die Erzielung höherer Verschluss- und niedrigerer Rekanalisationsraten. Zudem waren sie schwieriger zu handhaben und mit höheren Kosten verbunden [165,200].

Bei den sogenannten Hydrogelcoils (MicroVention, Tustin, CA, USA) wird auf die Platinspiralen eine Beschichtung aus Hydrogel aufgetragen, welche bei Kontakt mit Blut nach ca. 20 min je nach Art anschwillt und das Aneurysmalumen vollständig ausfüllen soll [85]. Die zweite Generation dieser Hydrogelcoils zeigte eine signifikant niedrigere Rekanalisationsrate [15].

Um höhere Packungsdichten auch bei größeren Aneurysmen zu erzielen, wurden sogenannte Volumencoils (PC400, Penumbra, Inc., Alameda CA, USA) entwickelt. Im Vergleich zu herkömmlichen Coils besitzen sie einen deutlich größeren Durchmesser der Primärwicklung und ermöglichen aufgrund ihrer intrinsischen Weichheit eine bessere Anpassung an die Aneurysmamorphologie. In Studien zeigten sich vielversprechende Ergebnisse mit höheren Packungsdichten und kürzerer Interventionsdauer durch Verwendung einer geringen Anzahl an Coils [16,126].

I.d.R. eignen sich Aneurysmen mit in Relation zum Aneurysmafundus schmalen Aneurysmahals aufgrund der geringen Gefahr einer Coilprotrusion ins Trägergefäß am besten zum Coiling.

### **2.2.5.3.2 Remodeling Technik**

Um breithalsige Aneurysmen mit Coils zu behandeln, wurde 1994 die „Remodeling-Technik“ durch Moret et al. eingeführt [136]. Hierbei wird ein anpassungsfähiger und flexibler Ballonkatheter im Trägergefäß so platziert, dass der breite Aneurysmahals vollständig überbrückt wird. Über einen am Ballon vorbeigeführten Mikrokatheter werden die Coils im Aneurysma platziert. Die Coils sind so in der Lage eine stabile Position im Aneurysmalumen einzunehmen mit deutlich gesenktem Risiko einer Protrusion ins Trägergefäß [152]. Erst nach Erreichen einer sicheren Position der Coils im Aneurysmen sollte der Ballon deflatiert werden. Nicht selten muss für ein optimales Ergebnis ein mehrmaliges Manöver mit Inflation und Deflation des Ballons durchgeführt werden. Durch die temporären Gefäßverschlüsse und Nutzung zweier Mikrokatheter könnte man vermuten, dass das Risiko thromboembolischer Ereignisse erhöht ist. Eine erhöhte Rate symptomatischer Thrombembolien konnte bis dato jedoch nicht nachgewiesen werden [5,107].

### **2.2.5.3.3 Stentgestütztes Coiling**

Das stentgestützte Coiling als Behandlungsmethode von intrakraniellen Aneurysmen wurde erstmals 1997 beschrieben [79] und war für die Versorgung breithalsiger Aneurysmen angedacht. Für gewöhnlich wird zuerst der Stent unter Abdeckung des Aneurysmahalses platziert, anschließend erfolgt die Sondierung des Aneurysmas durch die Stentmaschen mittels Mikrokatheter und die Freisetzung der Coils. Das Gerüst des Stents hält dabei das Trägergefäß offen, erlaubt eine höhere Packungsdichte und verhindert eine Coilprotrusion (Abbildung 11). Darüber hinaus besteht auch die Möglichkeit das Aneurysma mit einem zweiten Mikrokatheter zu sondieren und erst danach den Stent zu entfalten, um so den Mikrokatheter zwischen Stentmaschen und Gefäßwand im Aneurysmalumen einzufangen. Diese sogenannte „Jailing-Technik“ findet Anwendung bei Aneurysmen, die nach primärem Stenting aufgrund der Gefäßanatomie und Aneurysmamorphologie schwierig durch die Stentmaschen zu sondieren sind [112,208].

I.d.R. werden Stents mit weiten Maschen und dünnen Streben verwendet. Heutzutage stehen mehrere Stents für die stentgestützte Coil-Embolisation zur Verfügung. Zur neuesten Generation dieser selbstexpandierenden Stents gehören u.a. ACCLINO® (Acandis®, Pforzheim, Deutschland), LVIS® Jr (Microvention, Aliso Viejo, CA, USA), Neuroform Atlas® (Stryker Neurovascular, Fremont, CA, USA) und Leo+ baby (Balt, Montmorency, Frankreich) [44].

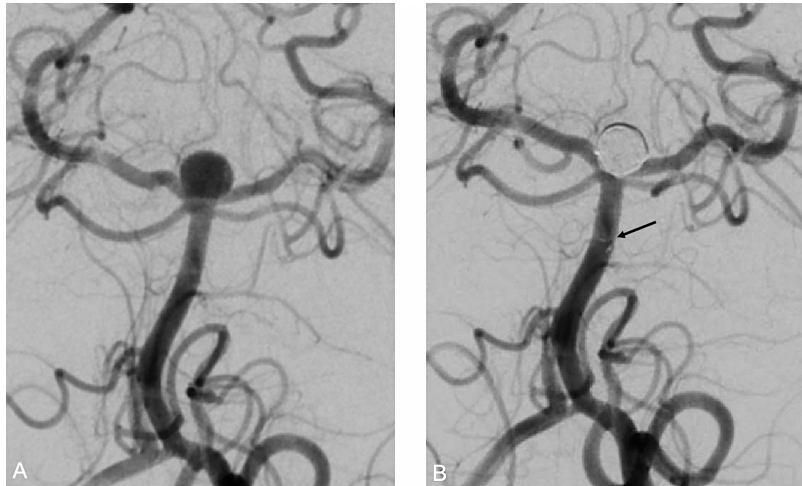


Abbildung 11: DSA (A) eines Basilariskopfaneurysmas sowie Kontroll-DSA (B) nach stentgestütztem Coiling ohne Restperfusion. Der schwarze Pfeil markiert die proximalen Stentmarker.

Allerdings ist die Einnahme einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung (DAPT) bestehend aus 100 mg Aspirin (ASS) und 75 mg Clopidogrel täglich beginnend 3 Tage vor Intervention notwendig, um Stenthrombosen zu vermeiden, die insbesondere nach stentgestütztem Coiling in der Akutphase vermehrt auftreten können [161]. Um Stenthrombosen und thromboembolische Ereignisse durch die thrombogene Materialoberfläche auch langfristig vorzubeugen [95], wird die DAPT mindestens 3 Monate fortgesetzt bis der Stent vollständig endothelialisiert ist. Anschließend erfolgt für gewöhnlich die Umstellung auf eine einfache Thrombozytenaggregationshemmung (SAPT) mit ASS lebenslang. Alternativ kann das Aneurysma in der Akutphase mit Coils teilembolisiert und in einer weiteren Sitzung nach entsprechender medikamentöser Vorbereitung der Stent platziert werden mit anschließendem Re-Coiling der aneurysmalen Restperfusion.

Auch nach stentgestütztem Coiling treten Sekundärstenosen durch Intimahyperplasie auf. Kim et al. zeigten, dass diese Stenosen einem dynamischen Prozess unterliegen und sich spontan zurückbilden können [96].

#### 2.2.5.3.4 Flüssigembolisation

Eine weitere endovaskuläre Behandlungsmöglichkeit von Aneurysmen besteht in der Flüssigembolisation mit beispielsweise Onyx, Squid oder GPX. Diese haben den Vorteil, dass sie Aneurysmen unabhängig ihrer Konfiguration vollständig okkludieren können und somit höhere Verschlussraten bei gleichzeitig geringerem Rekanalisationsrisiko erreichen können. Um das Trägergefäß vor dem Embolisat zu schützen, wird zusätzlich ein Ballonkatheter verwendet. Die meisten Studien liegen für Onyx vor, welches ursprünglich zur Behandlung von Gefäßmalformationen entwickelt wurde. Die Flüssigembolisation mit Onyx erwies sich bis jetzt als vielversprechend, insbesondere in der Behandlung von intrakraniellen, infektiösen Aneurysmen sowie Aneurysmen der distalen, hinteren Strohmbahn [56]. Allerdings besteht bei

Flüssigembolisaten noch Optimierungsbedarf in Bezug auf Zytotoxizität, Verklebungen im Katheter und Migration oder Fragmentation. Zudem ist die Flüssigembolisation irreversibel, während beispielsweise noch nicht abgelöste Coils oder Stents bis zu einer fast vollständigen Entfaltung („Point of no Return“) repositioniert werden können [57].

#### 2.2.5.3.5 Flow Diverter

##### Extra-aneurysmale Flow Diverter

Flow Diverter (FD) sind modifizierte Stents, deren Funktion auf dem Prinzip der Flussumleitung basiert. Hierfür besitzen sie durch eine erhöhte Anzahl an Stentstreben ein deutlich engeres Maschensystem als herkömmliche Stents. Der Blutstrom wird vom Aneurysma weggeleitet, wodurch eine intra-aneurysmale Stase und Thrombose induziert wird. Im Verlauf bildet sich ein organisierter Thrombus mit Isolierung des Aneurysmas vom Blutstrom (Abbildung 12). Die zusätzliche Ausbildung einer Neointima entlang der Stentstreben am Aneurysmahals führt letztendlich zu einer vollständigen Rekonstruktion der ursprünglichen Gefäßanatomie [176]. Solange die Endothelialisierung des FD entlang des Aneurysmahalses nicht abgeschlossen ist, bleibt das Aneurysma rupturgefährdet [159].



Abbildung 12: DSA eines nach medial gerichteten, sakkulären, paraophtalmischen ACI-Aneurysmas rechts unmittelbar vor FD-Implantation (A) und unmittelbar danach (B) mit bereits leicht verminderter Perfusion des Aneurysmas. In der Durchleuchtung (C) zeigt sich eine regelrechte Entfaltung des FD. Nach 12 Monaten (D) Nachweis eines vollständigen Verschlusses des Aneurysmas.

Heutzutage stehen zahlreiche FD zur Verfügung: Pipeline Embolization Device (PED), Pipeline Flex Embolization Device (PFED) und Pipeline Vantage Embolization Device (Medtronic, Irvine, Kalifornien, USA), SILK-Plus (Balt Extrusion, Montmorency, Frankreich), Flow Redirection Endoluminal Device (FRED; MicroVention, Aliso Viejo, Kalifornien, USA),



p64 MW Flow Modulation Device (Phenox®, Bochum, Deutschland), Derivo Embolization Device (DED; Acandis®, Pforzheim, Deutschland), Surpass Streamline und Surpass Evolve (Stryker Neurovascular, Kalamazoo, Michigan, USA), BRAVO Flow Diverter (Cerenovus/Johnson and Johnson, New Brunswick, USA).

Zur Behandlung von peripheren, intrakraniellen Aneurysmen gibt es mittlerweile auch kleinste, sogenannte low-profile FD: SILK Vista Baby (Balt Extrusion, Montmorency, Frankreich), Flow Redirection Endoluminal Device Junior (FRED Jr; MicroVention, Tustin, Kalifornien, USA), p48 MW Flow Modulation Device (Phenox®, Bochum, Deutschland), Derivo mini Embolization Device (Acandis®, Pforzheim, Deutschland).

Der Einsatz von FD ist vielfältig und hat seit der Einführung im Jahre 2007 zu einer Erweiterung des endovaskulären Behandlungsspektrums geführt. Sie ermöglichen die Behandlung von komplexen zuvor nicht oder nur schwer behandelbaren Aneurysmen. Insbesondere bei breitbasigen oder fusiformen Aneurysmen sowie Riesenaneurysmen stellen sie eine vielversprechende Behandlungsoption dar.

Vorteilhaft ist hierbei, dass durch die extra-aneurysmale Platzierung im Trägergefäß eine Sondierung des Aneurysmas nicht notwendig ist und somit keine intra-aneurysmale Manipulation mit erhöhtem Rupturrisiko erforderlich ist. Zudem kann sich in manchen Fällen die Sondierung von Aneurysmen mit anschließender Coil-Embolisation aufgrund der Gefäßanatomie als schwierig bis unmöglich erweisen. Darüber hinaus ist die Interventionsdauer kürzer mit folglich reduzierter Strahlenexposition.

Ein Nachteil von FD ist die verzögerte Okklusion des Aneurysmas, welche bis zu 12 Monate oder sogar länger andauern kann und schwierig vorherzusagen ist [141,176]. Bleibt ein vollständiger Aneurysmaverschluss aus, hat man sich in diesem Fall der Möglichkeit beraubt, eine sekundäre Coil-Embolisation durchzuführen, da das Aneurysma aufgrund des engen Maschensystems i.d.R. nicht mehr sondierbar ist. Als einzige endovaskuläre Therapieoption verbleibt dann die Implantation eines weiteren FD.

Eine wesentliche Einschränkung ist die erhöhte Gefahr thromboembolischer Ereignisse durch die große Metalloberfläche der FD mit ausgeprägter Thrombogenität [23,217]. Aufgrund dessen ist eine DAPT mit 100 mg ASS und 75 mg Clopidogrel einmal täglich mit Beginn 3-5 Tage vor Intervention und Fortsetzen für mindestens 6 Monate notwendig [167]. Ein gering erhöhtes Risiko für hämorrhagische Komplikationen wird somit in Kauf genommen [17]. Bei Patienten mit bereits vorbestehender Antikoagulation muss sorgfältig abgewogen werden, ob

man den Patienten einer sogenannten Triple-Therapie mit deutlich erhöhtem Blutungsrisiko [70] aussetzt oder lediglich eine TAH Monotherapie zusätzlich zum Antikoagulanzen anstrebt. Unterschiedliches Ansprechen auf die TAH bei „Non-Respondern“, „Low-Respondern“ oder „Hyper-Respondern“, Medikamentenwechselwirkungen oder Medikamentenallergien sowie fehlende Compliance des Patienten haben sich ebenfalls als problematisch erwiesen [3,77].

Ein weiteres Risiko besteht in der möglichen Okklusion von überstenteten Ästen bzw. Perforatoren durch das enge Maschensystem und die flussumleitende Wirkung. Bei der Behandlung paraophthalmischer Aneurysmen mit Überstenten der A. ophtalmica variiert der Prozentsatz ophthalmischer Komplikationen zwischen 0-39,1% [196].

In einem systematischem Review [119] aus dem Jahr 2016 mit 1524 eingeschlossenen Patienten war die interventionsbedingte Komplikationsrate 14%, die Gesamtmorbiditätsrate 3,3% und die Mortalitätsrate 3,2% für die FD-Implantation. Aneurysmen der hinteren Zirkulation, Dissektionsaneurysmen, fusiforme oder peripher gelegene Aneurysmen zeigten ein signifikant erhöhtes Risiko für interventionsbedingte Komplikationen.

Bei einem 2017 veröffentlichten systematischen Review [217], das retrospektiv gesammelte Daten von 60 Studien mit insgesamt 3125 Patienten umfasste, war der Einsatz von FD mit einer Gesamtrate periprozeduraler Ischämien von 7,5% und postprozeduraler Blutungen von 4,7% verbunden. Bei rupturierten intrakraniellen Aneurysmen wurde eine signifikant höhere Gesamtkomplikationsrate festgestellt als bei nicht rupturierten intrakraniellen Aneurysmen.

Die Behandlung eines frisch rupturierten intrakraniellen Aneurysmas in der Akutphase mittels FD ist mangels adäquater medikamentöser Vorbereitung mit DAPT häufig keine Therapieoption. Zudem besteht durch die generell erhöhte Gefahr für eine Re-Ruptur des Aneurysmas in den ersten 72 Stunden [67] und der häufig notwendigen neurochirurgischen Operationen bereits ein erhöhtes Blutungsrisiko, welches durch die DAPT weiter ansteigt. Ist die alleinige Coil-Embolisation eines frisch rupturierten Aneurysmas durch die Gefahr einer Coil-Dislokation bei beispielsweise breitem Aneurysmahals nicht möglich, verbleibt nicht selten als einzige Methode das neurochirurgische Clipping. In seltenen Fällen können FD sogar die einzige Therapiemöglichkeit von Aneurysmen darstellen, beispielsweise bei breitbasigen PICA-Aneurysmen. Allerdings eignen sich FD bis dato vor allem für die elektive Behandlung von unrupturierten intrakraniellen Aneurysmen. Um das endovaskuläre Behandlungsspektrum zu erweitern, besteht ein großes Interesse den Einsatz von FD bei frisch rupturierten Aneurysmen zu ermöglichen.

### *Beschichtete extra-aneurysmale Flow Diverter*

In dem Versuch eben diese klinische Limitation von FD zu beheben und im Allgemeinen die Wahrscheinlichkeit einer FD assoziierten Thrombose und hierdurch das Schlaganfallrisiko zu senken, wurden in den letzten Jahren unterschiedliche Beschichtungen entwickelt. Diese i.d.R. hydrophilen Beschichtungen sollten besonders die antithrombotische Wirkung der Devices verbessern und zu einer niedrigeren Rate an thromboembolischen Ereignissen führen. Idealerweise könnte so die doppelte TAH reduziert werden. Neben Heparinbeschichtungen [143] sind derzeit verschiedene biokompatible Polymerbeschichtungen für neurovaskuläre Implantate erhältlich.

Aktuell auf dem Markt eingeführte extra-aneurysmale FD mit einer solchen Beschichtung sind Pipeline Embolization Device (PED), Pipeline Flex Embolization Device (PFED) und Pipeline Vantage Embolization Device mit jeweils „Shield-Technologie“ (MedtronicNeurovascular, Irvine, Kalifornien, USA), p48 MW HPC und p64 MW HPC (Phenox®, Bochum, Deutschland), Derivo Embolization Device (DED; Acandis®, Pforzheim, Deutschland) sowie FRED X (MicroVention, Aliso Viejo, Kalifornien, USA).

Die meisten Oberflächenmodifikationen zielen auf eine Nachahmung natürlicher Bestandteile der äußeren Zellmembran ab, um auf diese Weise Fremdkörperreaktion, Entzündungsreaktion und Thrombozytenadhäsion zu minimieren. Die Shield-Technologie beruht auf einer ca. 3 nm dicken Oberflächenmodifikation, bei der Phosphorylcholin kovalent an die Stent-Oberfläche gebunden wird. Durch Imitation der Phospholipide als Bestandteil der äußeren Membran von Zellen, wie beispielsweise Erythrozyten, wird die Thrombinbildung und somit auch die Thrombusgröße reduziert [60,61,68,124].

Die ca. 10 nm dicke „Hydrophilic Polymer Coating“ (HPC)-Beschichtung besteht aus einem mehrschichtigen Polymer auf Glykanbasis und führt durch Nachahmung der Glykokalyx, welche sich an der apikalen Oberfläche der Endothelzellen befindet, zur einer Reduktion der Thrombozyten- und Fibrinogenadhäsion an der Stent-Oberfläche [18,109,111,139].

Bei der „X-Technologie“ wird auf die Stent-Oberfläche ein amphiphiles Polymer PMEA (Poly(2-Methoxyethylacrylat)) aufgebracht, welches sowohl hydrophobe als auch hydrophile Eigenschaften aufweist. Die Kombination aus hydrophilen und hydrophoben Eigenschaften soll eine verminderte Thrombozytenadhäsion und Friktion bewirken, ohne die Anlagerung von Endothelzellen und somit die Endothelialisierung und Heilungsreaktion des Gefäßes negativ zu beeinflussen [66,190–192]. Die X-Technologie findet bereits seit 2001 Anwendung in extrakorporalen Systemen.

Die aktuell noch nicht zugelassene, den Transmembranrezeptor CD31 imitierende Oberflächenmodifikation (Balt Extrusion, Montmorency, Frankreich) besteht aus einem synthetischen Peptid, das von der extrazellulären CD31-Sequenz abgeleitet ist und die CD31-

Funktionen nachahmt. CD31 spielt eine Schlüsselrolle in der Leukozytenaktivierung, Endothelintegrität und Angiogenese und führt zu einer reduzierten Thrombozytenadhäsion und verbesserten Endothelialisierung [37].

#### Intra-aneurysmale Flow Diverter

In den letzten Jahren wurden vermehrt intra-aneurysmale FD wie Woven-EndoBridge (WEB; MicroVention, Aliso Viejo, Kalifornien, USA), LUNA Aneurysm Embolization System (LUNA AES; Medtronic, Irvine, Kalifornien, USA) oder Contour Neurovascular System (CNS; Cerus Endovascular, Fremont, Kalifornien, USA) auf dem Markt eingeführt. Das Behandlungskonzept besteht darin, ohne Beeinträchtigung des Trägergefäßes eine vollständige Okklusion von Aneurysmen zu bewirken, die aufgrund ihrer Dome-Neck-Ratio für die Coil-Embolisation ungeeignet sind.

Die intrasakuläre Flussunterbrechung mit dem WEB-Device wurde speziell für die Behandlung von rupturierten und unrupturierten breitbasigen intrakraniellen Aneurysmen entwickelt [166]. Das WEB-Device verändert den Blutfluss ins Aneurysma auf Höhe des Aneurysmahalses mit nachfolgender Aneurysmathrombose und bietet zusätzlich ein Gerüst für neointimales Wachstum. Die intrasakulären Körbchen stehen in einer annähernd kugelförmigen (SLS) und zylindrischen Form (SL) zur Verfügung. Bei korrekter Platzierung befinden sich die thrombogenen Maschenkomponenten ausschließlich im Aneurysma, wodurch kein erhöhtes thrombotisches Risiko besteht. I.d.R. ist bei Verwendung eines WEB-Devices somit keine Thrombozytenaggregationshemmung (TAH) erforderlich. Bis dato erwies sich das WEB-Device als effektive und sichere Behandlungsmöglichkeit von breitbasigen, intrakraniellen Aneurysmen [10,154]. Auch LUNA [156] und Contour [19] zeigten bei ähnlicher Wirkweise vielversprechende Ergebnisse.

### 3 Fragestellung und Zielsetzung

Die aneurysmatisch bedingte Subarachnoidalblutung geht als schwerwiegendes Krankheitsbild mit einer hohen Morbidität und Mortalität einher. Eine primärprophylaktische Ausschaltung intrakranieller Aneurysmen erfolgt unter Berücksichtigung des individuellen Rupturrisikos und des Behandlungsrisikos. Neben dem mikrochirurgischen Clipping stellt die endovaskuläre Therapiemöglichkeit heutzutage einen unverzichtbaren Bestandteil in der Aneurysmaversorgung dar. Die Einführung der vielseitig einsetzbaren Flow Diverter 2007 hat zu einer Erweiterung des endovaskulären Behandlungsspektrums geführt, insbesondere in der Behandlung breitbasiger, fusiformer Aneurysmen sowie Blister-, Dissektions-, und Riesenaneurysmen. Trotz kontinuierlicher Entwicklungen der Materialien ist der Einsatz von Flow Divertern in seltenen Fällen mit schwerwiegenden Komplikationen wie thromboembolischen Ereignissen oder In-Stent-Stenosen verbunden. Aus diesem Grund ist der langfristige Einsatz einer dualen Plättchenhemmung bis dato notwendig. In dem Versuch die klinischen Einschränkungen von Flow Divertern zu reduzieren, wurden in den letzten Jahren unterschiedliche Beschichtungen bzw. Oberflächenmodifikationen entwickelt. Diese sollen insbesondere die antithrombogene Wirkung der Devices verbessern und die Rate an thromboembolischen Ereignissen reduzieren. Im Idealfall könnte hierdurch sogar die doppelte Plättchenhemmung reduziert werden.

Ziel dieser *in vivo* Studie war es eine neuartige fibrinbasierte Beschichtung für Stent-Oberflächen im experimentellen Tiermodell zu evaluieren. Die Beschichtung zeigte in Voruntersuchungen *in vitro* eine verminderte Thrombogenität. Die vorliegende Studie wurde im Anschluss daran als Zulassungsstudie durchgeführt. Besonderes Augenmerk wurde hierbei auf die Blut- und Gewebeverträglichkeit sowie die Ausbildung einer Neointima gelegt. Dafür wurden insgesamt 30 Flow Diverter in 10 New-Zealand-White Kaninchen implantiert.

Folgende Faktoren wurden angiographisch und/oder histologisch evaluiert:

1. Technische Handhabung des Devices.
2. Offenheitsrate überstenteter Gefäßabgänge.
3. Biokompatibilität des Devices.
4. Vaskuläre Heilungsreaktion in Bezug auf Endothelialisierung und Neointimabildung
5. Ausbildung einer Neointima entlang der Stentstreben mit daraus resultierender Gefäßstenose.
6. Thrombogenität der FD-Oberfläche.

## **4 Material und Methodik**

### **4.1 Validität des Tiermodells**

Die Tierexperimente wurden durch die zugehörige Ethikkommission der Universität des Saarlandes genehmigt (Genehmigungsnummer 07/17).

Zur Durchführung der Experimente entschieden wir uns für das Kaninchenmodell, das am häufigsten genutzte Modell zur präklinischen *in vivo* Testung neurovaskulärer Devices [49]. Zum einen ist der Durchmesser der A. carotis communis (ACC) im Kaninchen mit einer Größe von 2-4 mm mit dem Kaliber menschlicher Hirnbasisarterien, an denen sich Aneurysmen am häufigsten manifestieren, vergleichbar [36]. Zum anderen ähnelt das Blutgerinnungs- und Fibrinolyse-System des Kaninchens dem des Menschen [1,73,129,189]. Hierbei wird die im Vergleich zum Menschen etwas aktivere Gerinnung und Fibrinbildung durch die aktivere Fibrinolyse ausgeglichen. Des Weiteren weist das Kaninchen mit einem systolischen Blutdruck zwischen 90 und 130 mmHg und einem diastolischen Wert zwischen 80 und 90 mmHg Blutdruckwerte auf, die denen des Menschen entsprechen [203].

Ein weiterer Vorteil ist, dass in diesem Tiermodell in Folgeexperimenten mit Aneurysma weitergearbeitet werden kann, da Kaninchen sich besonders gut zur Herstellung von Aneurysmen eignen, die in Größe, Morphologie und histologischem Aufbau den intrakraniellen Aneurysmen des Menschen ähneln [6,36].

Die aus dem vorliegenden Tiermodell gewonnenen Erkenntnisse lassen sich somit aus oben genannten Gründen gut auf den Menschen übertragen.

### **4.2 Versuchstiere**

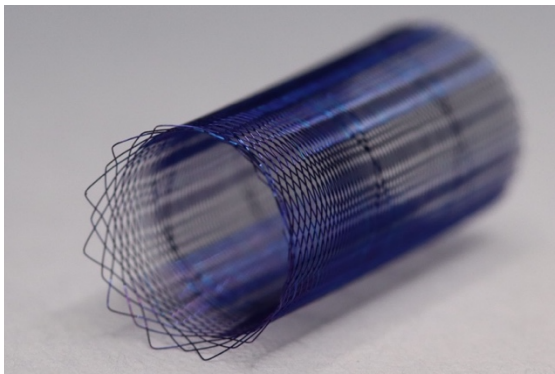
Alle im Experiment verwendeten Tiere waren weibliche New-Zealand-White Kaninchen (Charles River, Kißlegg, Deutschland) mit einem Gewicht zwischen 3,4 und 4,2 kg.

Diese speziell für Tierversuchszwecke gezüchtete Hauskaninchen sind die domestizierte Form des europäischen Wildkaninchens und gehören zur Familie der Hasentiere (Leporidae), Gattung *Oryctolagus cuniculus forma domesticus*. Nach Eintreffen der Tiere wurde eine zweiwöchige Akklimatisierungsphase der Kaninchen an die neue Umgebung eingehalten. Dies ermöglichte eine adäquate präoperative Beurteilung der körperlichen Verfassung (Haltung, Atmung, Zustand des Fells und der Augen) und zeigte etwaige Verhaltensauffälligkeiten auf.

### 4.3 Endovaskuläre Materialien

#### 4.3.1 Aufbau des Flow Diverters

Für die Tierexperimente wurde der von der Firma Acandis (Pforzheim, Deutschland) hergestellte Derivo® Flow Diverter verwendet, ein aus 48 Drähten geflochtener, selbstexpandierbarer Stent aus Nitinol (Abbildung 13). Die Drähte weisen einen Durchmesser von 35 µm auf und verlaufen doppelt geflochten sinusförmig entlang des gesamten Devices. Zur besseren Sichtbarkeit besitzen alle Nitinol-Drähte des Devices einen röntgendichten Platinkern. Im Interesse einer atraumatischen und sicheren Wandapposition sind die distalen Drahtenden geschlossen und um 25° nach außen aufgeweitet (sogenannte flared ends). Der FD besitzt einen Flechtwinkel von 75° und eine Porosität von 62-65%. Bei einem Device-Durchmesser von 4,0-4,5 mm beträgt die Porendichte 15-19 Poren/mm<sup>2</sup> und die nominale Porengröße 0,042-0,053 mm<sup>2</sup>. Die tiefblau gefärbte Oberflächenveredelung (BlueXide®, Acandis, Pforzheim, Deutschland) entsteht durch einen kombinierten Elektropolier- und Glühprozess und dient der Reduktion von Fremdkörperreaktionen. Verfügbar ist der FD in den Längen 15-60 mm und in den Durchmessern 3,5-6 mm (Tabelle 2).



Merkmale des Flow Diverters	
Device-Durchmesser	3,5 mm – 6,0 mm
Nominale Device-Längen	15 mm – 60 mm
Empfohlene Gefäßdurchmesser	2,5 mm – 6,0 mm

Abbildung 13: Design des Derivo® Flow Diverters; mit freundlicher Genehmigung der Firma Acandis GmbH, Pforzheim/Deutschland.

Tabelle 2: Eigenschaften des Derivo® Flow Diverters.

#### 4.3.2 Modifikation des Flow Diverters

Modifiziert wurde der FD mit einer neuartigen Oberflächentechnologie, bei welcher Fibrinogenmoleküle mit Fibrin umhüllt werden, wodurch eine physikalische Nanobeschichtung auf Fibrinbasis entsteht (Abbildung 14). Das vollständig ausgeheilte Fibrin-Netzwerk ahmt den letzten Schritt der Gerinnung nach, wodurch es in Bezug auf die Gerinnung nicht reaktiv ist. Durch die Passivierung der Oberfläche mittels der antithrombogenen und antiinflammatorischen Beschichtung soll eine endothelzellfreundliche Matrix entstehen, welche eine schnelle Endothelzelladhäsion und -proliferation unterstützt. Dieser Ansatz wird von der Firma als „Heal®-Technologie“ beschrieben [139].

Die Beschichtung (Heal<sup>®</sup>, Acandis, Pforzheim, Deutschland) wird auf das endgültige Stentprodukt aufgebracht und bedeckt die FD-Streben über die gesamte Länge. Das Fibrinnetz wird, wie bereits von Kaplan et al. beschrieben [88], unter Verwendung einer modifizierten, mehrschrittigen Technik auf die FD aufgetragen. Im letzten Schritt wird das Fibrinnetz durch kovalente Bindung mit Heparin funktionalisiert. Nach der Beschichtung wurde die Fibrinmenge und die Heparinaktivität analysiert sowie die Dicke ausgewählter Drähte mittels Rasterkraftmikroskop bestimmt.

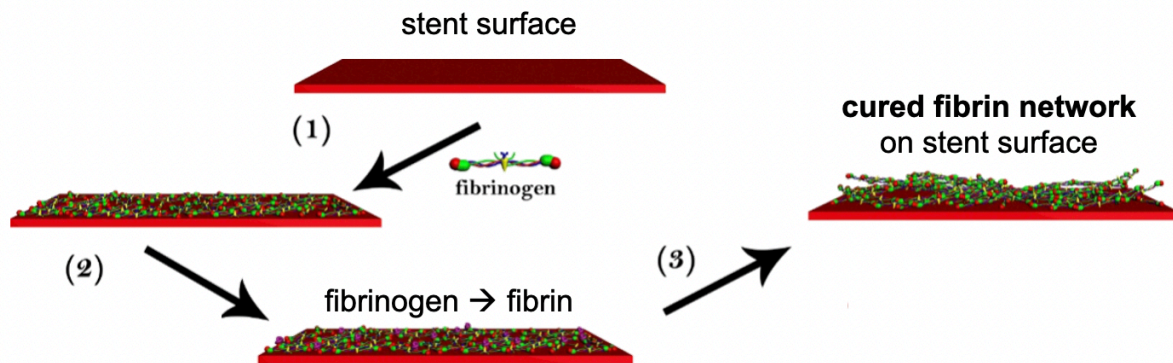


Abbildung 14: Vereinfachte, schematische Darstellung der Entstehung der Oberflächenbeschichtung. Das ausgehärtete Fibrinnetzwerk ahmt den letzten Schritt der Hämostase nach und ist somit in Bezug auf die Gerinnung nicht reaktiv. Mit freundlicher Genehmigung der Firma Acandis GmbH, Pforzheim/Deutschland.

#### 4.3.3 Implantation des Flow Diverters

Vormontiert auf einem Nitinol-Transportdraht kann der FD durch vorsichtigen Vorschub entfaltet werden. Das System kann aufgrund seines Durchmessers ohne Probleme über einen 3F-Mikrokatheter an die gewünschte Lokalisation geführt werden. Nach Einführen des Stents in den Mikrokatheter und entsprechender Platzierung des Mikrokatheters gelingt durch ein ausbalanciertes Zusammenspiel aus Vorschub des Stents und Rückzug des Mikrokatheters die Entfaltung des FD. Bei Fehlplatzierung kann der FD bis zu einer Entfaltung von ca. 90% („Point of no Return“) vollständig zurückgezogen und erneut platziert werden.

#### 4.4 Thrombozytenaggregationshemmung

Die Kaninchen erhielten eine DAPT mit ASS und Clopidogrel je 10 mg/kg täglich aufgelöst im Trinkwasser, beginnend 3 Tage vor FD-Implantation bis zur Euthanasie der Tiere, da aus früheren Studien bekannt ist, dass neointimales Wachstum und Reaktionen der Gefäßwand besonders im Kaninchenmodell ihr Maximum in der 3.-4. Woche erreichen [45,86,110]. Während der Intervention wurde der Spülflüssigkeit Heparin zugegeben (5000 IE Heparin auf



500 ml NaCl). Des Weiteren erfolgte unmittelbar vor FD-Implantation die Gabe von 300 IE Heparin i.v. über die Ohrrendvene.

#### **4.5 Anästhesie**

Die Narkose erfolgte vor Beginn der Eingriffe mit einer intramuskulär applizierten Kombination aus Ketamin (Dosierung: 60 mg/kg Körpergewicht) und Xylazin (Rompun 2%, Dosierung: 6 mg/kg Körpergewicht). Nach ca. 10-15 min tritt die Wirkung einer solchen Narkose ein und hält für ca. 30-40 min an. Es erfolgte die Applikation von Bepanthen Augensalbe, um dem Austrocknen der Bindehaut der Kaninchen entgegenzuwirken. Die Wirkung der Narkose wurde mittels Zehenzwischenreflex überprüft, anschließend wurde dem Kaninchen eine Venenverweilkanüle (Optiva 2, 22 G, Durchmesser 0,9 mm) in die Ohrrendvene gelegt, über die das gleiche Gemisch aus Ketamin und Xylacin, aufgezogen auf 10 ml NaCl 0,9% in einer an das Tier adaptierten Dosis via Perfusor verabreicht wurde (mittlere Flussrate 2,5 ml/h mit einer Standardabweichung von 0,9 ml je nach Gewicht und Ansprechen der Narkose). Postoperative Schmerzen wurden mit Buprenorphin (2 x 0,1 mg/24 h s.c.) behandelt.

#### **4.6 Endovaskuläre Intervention**

Zunächst wurde die rechte Leiste des narkotisierten Kaninchens vorsichtig rasiert, um etwaige Schnittverletzungen zu vermeiden, welche später durch tierische Manipulation zu Wundheilungsstörungen führen könnten. Nach großflächiger Desinfektion mit Betaisodona-Lösung erfolgte die Hautinzision mit einem 3 cm langen Schnitt in Richtung der Hautspaltlinien (Langer-Linien). Anschließend wurden die oberflächlichen Faszien durchtrennt und die in der Tiefe liegende A. femoralis aus ihrer Faszie, in der sie zusammen mit dem Nervus femoralis und der Vena femoralis verläuft, operativ freigelegt. Die A. femoralis wurde distal mit einem nicht resorbierbaren Mersilenfaden der Stärke 2-0 ligiert und proximal mit einem weiteren Faden angeschlossen (Abbildung 15). Kranial der Ligaturstelle wurde über eine Arteriotomie mit einer Mikroschere eine 5F-Gefäßschleuse (Terumo Europe, Leuven, Belgien) führungsdrahtgestützt in das Gefäß eingeführt (Abbildung 16).

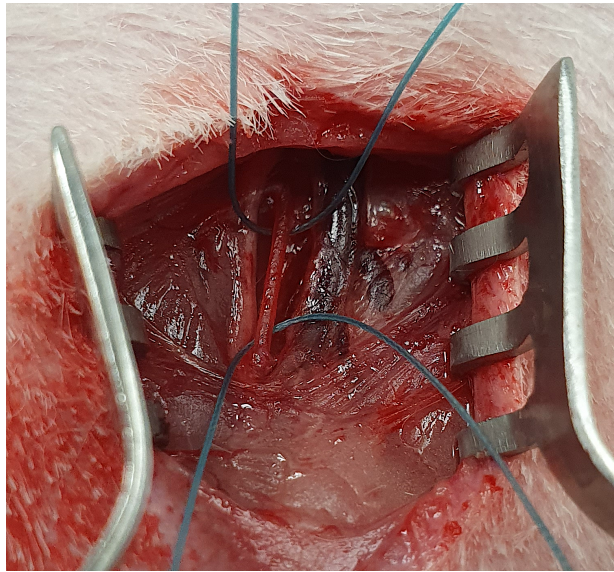


Abbildung 15: Freipräparierte, mit zwei Mersilenfäden umschlungene A. femoralis, umgeben vom N. femoralis (lateral) und der V. femoralis (medial).

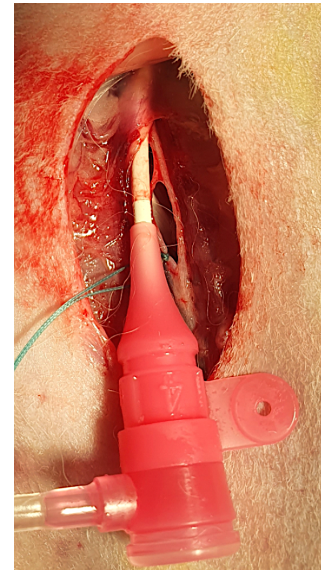


Abbildung 16: Eingebachte 5F-Gefäßschleuse in der A. femoralis. Das Gefäß wurde zuvor distal mit einem 2-0 Mersilenfaden ligiert.

Hierbei erfolgte ein leichter Zug am kranialen Faden, um den Blutfluss zu unterdrücken und den Blutverlust zu minimieren. Bei Kaninchen können bereits ab Blutverlusten von 6-14 ml/kg (> 10-20% des Blutvolumens) kardiovaskuläre Störungen auftreten.

Zur Darstellung der Gefäßanatomie und Bestimmung des Gefäßdurchmessers wurde vor jeder Intervention über einen 4F-Diagnostikkatheter (Glidecath, Terumo Europe, Leuven, Belgien) mit 2-3 ml jodhaltigem Kontrastmittel (Omnipaque 300, Nycomed Amersham, Princeton (New Jersey), USA) eine arterielle DSA der supraaortalen Gefäße (Abbildung 17) und der Aorta abdominalis durchgeführt. Vorgesehen war die Stentimplantation in der ACC bds. aufgrund des ähnlichen Gefäßdurchmessers im Vergleich zu den menschlichen Hirnbasisarterien und in der Aorta abdominalis zum Kontrollabgleich und um überstentete Seitenäste auf Durchgängigkeit zu überprüfen (Abbildung 18).

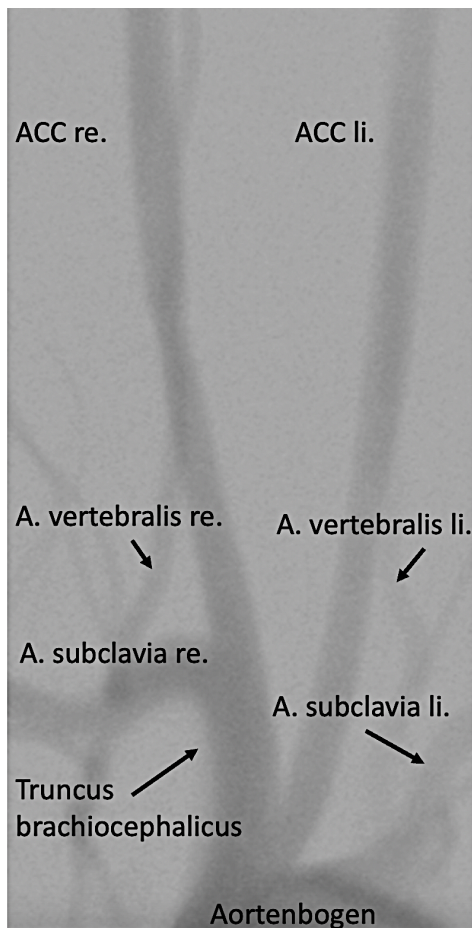


Abbildung 17: DSA mit Darstellung der supraaortalen Gefäße im Kaninchenmodell.

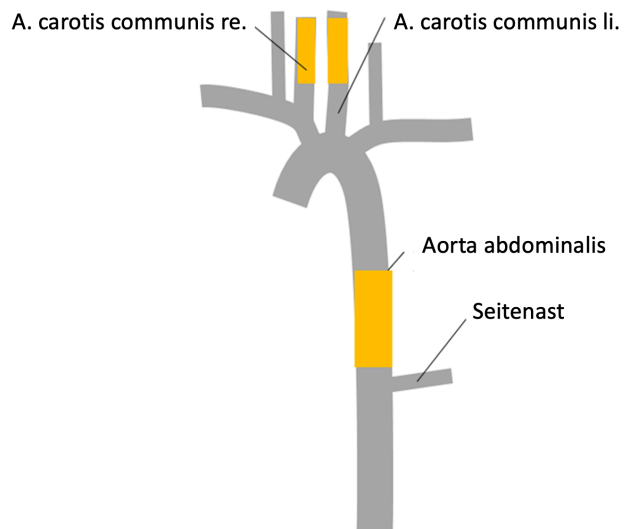


Abbildung 18: Schemazeichnung für die geplante Stentpositionierung in der ACC bds. und in der Aorta abdominalis.

Zur erleichterten Navigation durch die Gefäße wurde mit Roadmap-Technik gearbeitet. Ein 0,027 Zoll Headway® Mikrokatheter (MicroVention, Aliso Viejo, Kalifornien, USA) wurde mit Hilfe eines 0,014 Zoll Synchro® Mikrodrahtes (Stryker, Kalamazoo, Michigan, USA) in die ACC bds. und in die Aorta abdominalis vorgeschoben. Anschließend wurde der Mikrodraht entfernt und der auf einem Führungssystem montierte FD in den Mikrokatheter eingebracht. Durch Vorschieben des Transportdrahtes und gleichzeitiges Zurückziehen des Mikrokatheters wurde der Stent entfaltet. Eine Korrektur der Stentposition konnte jederzeit vorgenommen werden, solange der „Point of no Return“ nicht überschritten wurde. Nach erfolgreicher Stentplatzierung in der ACC bds. und in der Aorta abdominalis wurde das Führungssystem entfernt und eine weitere DSA zur Kontrolle durchgeführt.

Insgesamt erfolgte die Implantation von insgesamt 30 FD in 10 Kaninchen. 10 unbeschichtete FD (Derivo bare) und 10 beschichtete (Derivo Heal®) wurden in die ACC beidseits implantiert. Bei jedem Kaninchen wurde jeweils ein beschichteter und ein unbeschichteter FD randomisiert und verblindet entweder in die rechte oder linke ACC implantiert. Zusätzlich wurde entweder ein Derivo bare (n = 5) oder ein Derivo Heal® (n = 5) in die Aorta abdominalis eines jeden

Tieres implantiert (Abbildung 19). Die Größe der implantierten Flow Diverter war 3.5 x 15 mm für die ACC und 4.5 x 20 mm für die Aorta abdominalis.

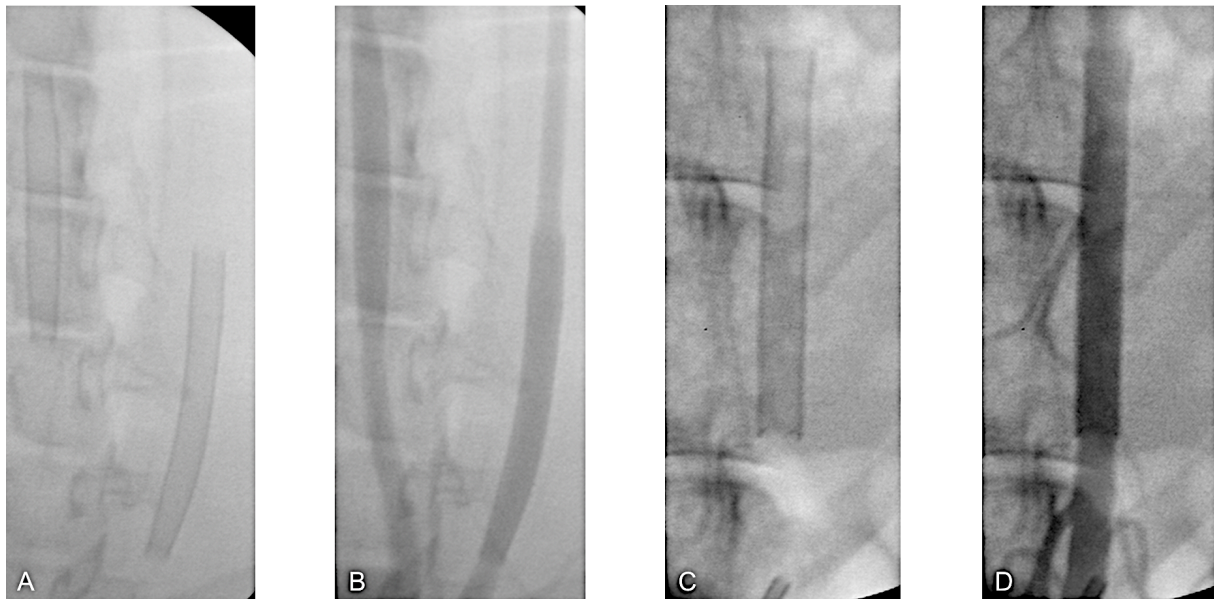


Abbildung 19: Unmittelbar nach FD-Implantation wurden jeweils Durchleuchtung (a) und Angiogramm (b) der ACC bds. sowie Durchleuchtung (c) und Angiogramm (d) der Aorta abdominalis durchgeführt. Ein überstenteter Seitenast der Aorta abdominalis (d) zeigt sich hier frei perfundiert.

Nach Abschluss des jeweiligen endovaskulären Procedere wurde die Schleuse entfernt und das Gefäß proximal der Arteriotomie mit dem zweiten Faden ligiert. Anschließendes Verschließen der gespaltenen Faszien mittels Fasziennaht und der Haut mittels Subkutannaht. Nach Ausleitung der Narkose wachten die Tiere innerhalb von 30 min wieder auf. Der Eingriff dauerte ca. 60-70 min je Kaninchen.

## 4.7 Einteilung der Gruppen

Ziel der Studie war es, die Blut- und Gewebeerträglichkeit der Heal<sup>®</sup>-Beschichtung unter besonderer Berücksichtigung der Neointimabildung zu untersuchen. Da aus früheren Studien bekannt ist, dass Neointimawachstum und die Reaktionen der Gefäßwand speziell im Kaninchenmodell ihr Maximum nach 3-4 Wochen erreichen [45,86,110], wurde auf eine Langzeitkontrollgruppe verzichtet. Bei allen Tieren erfolgte die Explantation nach 28 Tagen.

### 4.7.1 Gruppe 1 (beschichtete Gruppe)

Bei der beschichteten Gruppe wurden 10 Derivo Heal<sup>®</sup> in eine ACC der 10 Kaninchen implantiert. Darüber hinaus erfolgte die Implantation von 5 Derivo Heal<sup>®</sup> in die Aorta abdominalis von 5 Tieren zum Kontrollabgleich.

#### 4.7.2 Gruppe 2 (unbeschichtete Gruppe)

In der unbeschichteten Gruppe wurden 10 Derivo bare in eine ACC der 10 Kaninchen implantiert. Es erfolgte ebenfalls die Implantation von 5 Derivo bare in die Aorta abdominalis von 5 Tieren zum Kontrollabgleich.

#### 4.8 Abschlussangiographie

Nach 28 Tagen erfolgte vor Euthanasie der Tiere eine letzte arterielle DSA, um die implantierten FD in Bezug auf Offenheitsrate und In-Stent-Stenose bzw. Intimahyperplasie zu beurteilen. Eine venöse Angiographie wäre aufgrund zu starker Kontrastmittelverdünnung und verminderter Flussgeschwindigkeit durch die vorgeschaltete Passage der venösen Gefäße für diese Fragestellung ungeeignet. Hierfür wurden die Tiere, wie bereits unter 4.5 geschildert, in Narkose versetzt und für den operativen Eingriff vorbereitet. Diesmal wurde die linke A. femoralis freipräpariert, da die rechte A. femoralis bereits durch den vorherigen Eingriff ligiert war. Nach Einbringen einer 4F-Gefäßschleuse (Terumo Europe, Leuven, Belgien) wurde über einen 4F-Diagnostikkatheter (Glidecath, Terumo Europe, Leuven, Belgien) mit 2-3 ml Kontrastmittel eine Angiographie der ACC bds. und der Aorta abdominalis angefertigt (Abbildung 20).

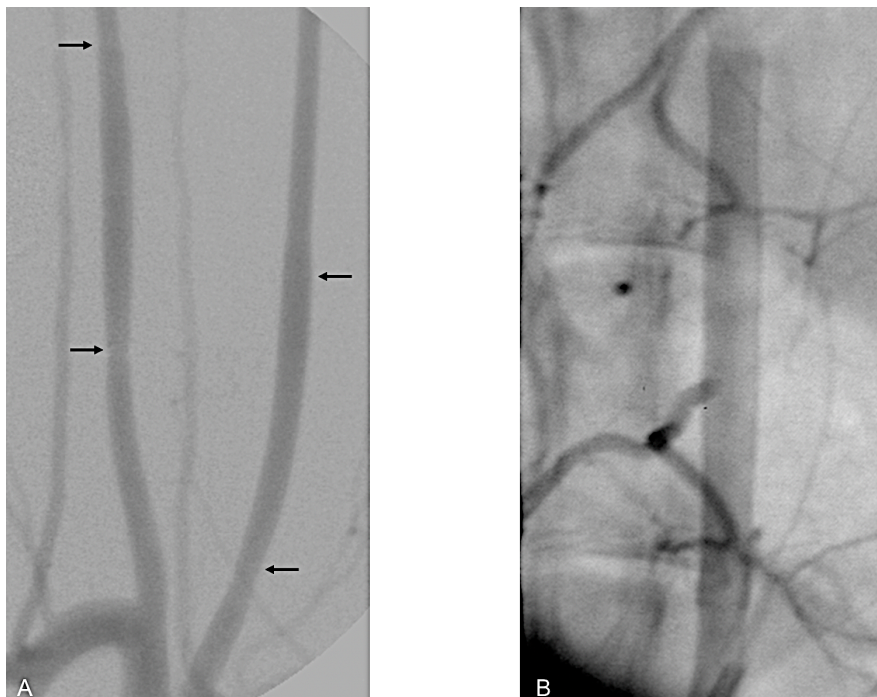


Abbildung 20: 28 Tage nach FD-Implantation zeigt sich in der DSA der Aa. carotides communes (a) und im Angiogramm der Aorta abdominalis (b) eine regelrechte Wandapposition der Stents ohne Hinweis auf In-Stent-Stenose oder In-Stent-Thrombose. Schwarze Pfeile (a) markieren jeweils die beiden Stendenden. Der überstentete Seitenast der Aorta abdominalis (b) zeigt sich weiterhin frei perfundiert.

#### 4.9 Euthanasie der Tiere

Die Euthanasie der Tiere wurde mit einer intravenösen Überdosis Pentobarbital (6-8 ml Narcoren<sup>®</sup>, Merial GmbH, Hallbergmoos, Deutschland) eingeleitet. Danach wurden die Arteriensegmente mit den implantierten Flow Divertern chirurgisch entnommen (Abbildung 21) und für mindestens 48 Stunden in gepuffertem Formaldehyd (4%) fixiert sowie anschließend in einer aufsteigenden Alkoholreihe dehydriert.

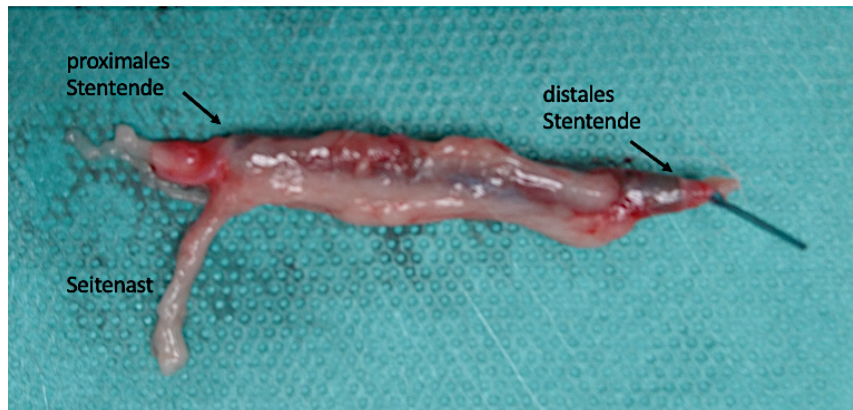


Abbildung 21: Explantat der Aorta abdominalis mit intravasalem Flow Diverter. Das distale Ende wurde mit einem Mersilenfaden gekennzeichnet.

#### 4.10 Histologische Aufarbeitung

Nach Fixierung für mindestens 48 h in Formalin und Dehydrierung in einer aufsteigenden Alkoholreihe wurde die Proben zur histochemischen Analyse in einem 1:1-Gemisch aus Ethanol/Technovit<sup>®</sup> 7200 und anschließend in reinem Technovit<sup>®</sup> 7200 jeweils bei 4 °C über Nacht vorinfiltriert. Zum Einbetten wurden die Proben in eine kleine Petrischale gelegt und mit Technovit<sup>®</sup> 7200 aufgefüllt. Im Anschluss erfolgte die Aushärtung mit weißem Licht in einer Exakt 520 Kammer (Norderstedt, Deutschland) für 10 h und danach mit UV-Licht für 10 h. Die so entstandenen polymerisierenden Blöcke wurden mit einer Diamantbandsäge (EXAKT 300/310) in 100-200 µm dicke Scheiben geschnitten und anschließend mittels EXAKT 400CS geschliffen und poliert. Die histologischen Schnitte wurden mit Hämatoxylin/Eosin-Färbung angefärbt. Für jedes Gefäß wurden transversale Schnitte an drei verschiedenen Stellen (proximal, mittig und zentral) durchgeführt. Anschließend wurden die Präparate unter einem Mikroskop (VHX-500F; Keyence, Neu-Isenburg, Deutschland) digitalisiert.

#### **4.11 Histologische und morphometrische Evaluation**

Die Begutachtung erfolgte durch einen erfahrenen Pathologen (CB), welcher bezüglich des Beschichtungsstatus der Devices verblindet war.

Folgende histologische Aspekte wurden beurteilt:

- a) Dicke der Neointima und der daraus resultierenden Stenose.
- b) Vasculäre Heilungsreaktion in Bezug auf Endothelialisierung und Neointimabildung.
- c) Biokompatibilität des Devices.
- d) Thrombogenität der FD-Oberfläche.

Für jeden histologischen Schnitt der Aa. carotides communes und der Aorta abdominalis wurden morphometrische Messungen durchgeführt. Die minimale und maximale Neointimadicke wurde gemessen und daraus der Mittelwert berechnet. Die längsten und kürzesten Abstände zwischen den gegenüberliegenden Lumengrenzen wurden als Achsen bezeichnet. Für jede Achse wurde der Abstand zwischen der sich gegenüberliegenden Lumengrenzen (Neolumen) und der sich gegenüberliegenden FD-Oberflächen (ehemaliges Lumen) bestimmt. Die Durchmesserstenose wurde wie folgt definiert: Durchmesserstenose =  $(\text{Neolumen} \div \text{ehemaliges Lumen}) \times 100\%$ .

Zur Beurteilung der Biokompatibilität wurden Entzündungszellen, Makrophagen und potenzielle Verkalkungen semiquantitativ erfasst. Hierfür wurden für jeden Schnitt mindestens 10 Hauptgesichtsfelder in unmittelbarer Nähe zum Device analysiert. Die Klassifizierung der Zellzahlen erfolgte auf Basis der ISO-Norm für Studien zur Testung der Biokompatibilität (DIN EN ISO 100993-6:2017 und 25539-2:2013). Des Weiteren wurden die Fibrin- und Thrombozytenablagerungen im Bereich der geflochtenen Drähte sowie die Blutgerinnsel entlang des gesamten Gefäßumfangs semiquantitativ bestimmt.

#### **4.12 Statistische Analyse**

Für die statistische Auswertung wurde das Programm „GraphPad Prism“ (Version 7.03, GraphPad Software, San Diego, Kalifornien, USA) verwendet. Ergebnisse wurden in Mittelwert und Standardabweichung (SD) angegeben. Die Daten der beiden Gruppen wurden mit dem D'Agostino-Pearson-Normalitätstest auf Normalverteilung überprüft. Bei Normalverteilung wurden die Mittelwerte mit Hilfe des t-Test miteinander verglichen. Bei Nicht-Normalverteilung erfolgte die Analyse mit dem Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben oder dem Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben. Ein zweiseitiger p-Wert  $\leq 0,05$  wurde als statistisch signifikant festgelegt.

## **5 Ergebnisse**

### **5.1 Endovaskuläre Ergebnisse**

#### **5.1.1 Technische Handhabung der Devices**

Insgesamt erfolgte die Implantation von 30 FD wie unter 4.6 beschrieben. Alle Devices wurden erfolgreich implantiert. Die technische Handhabung der FD gestaltete sich bei allen Tieren unkompliziert. Da alle 48 Drähte einen Platinkern besitzen, weist der FD eine hohe Röntgensichtbarkeit auf und war während der Intervention gut visualisierbar. Die Platzierung der Stents erfolgte in überwiegend gerade Gefäßabschnitte und war somit technisch ohne größere Schwierigkeiten durchführbar. War eine Korrektur der Positionierung erforderlich, konnte der FD vor Überschreiten des „Point of no Return“ wieder eingefangen und neu positioniert werden. In wenigen Fällen erschwerte die unterschiedliche Gefäßanatomie mit teils frühem und steilem Abgang der rechten ACC aus dem Truncus brachiocephalicus die Sondierung.

#### **5.1.2 Periprozedurale Komplikationen**

Ein Kaninchen starb aufgrund einer verlängerten Narkose nach Implantation des FD und wurde von der angiographischen und histopathologischen Auswertung ausgeschlossen. Um den Verlust des Tieres auszugleichen, wurde ein zufällig ausgewähltes Kaninchen von der Aortenanalyse ausgeschlossen. Bei einem weiteren Kaninchen zeigte sich unmittelbar nach Implantation eine unvollständige Apposition am proximalen Ende des Derivo bare FD an die Gefäßwand („Fischmaul-Effekt“). Dieser Effekt war am ehesten darauf zurückzuführen, dass der Gefäßdurchmesser der ACC rechts (2,1 mm) deutlich unter dem eigentlichen Verwendungsdurchmesser des Stents (2,5–3,5 mm) lag. Nach 28 Tagen zeigte sich in der Abschlussangiographie ein vollständiger Gefäßverschluss (Abbildung 22). Bei diesem Tier wurde die ACC von der histologischen Analyse ausgeschlossen. Des Weiteren wurde in der Abschlussangiographie nach 28 Tagen ein langer intraluminaler Thrombus in einem Derivo bare FD in der ACC rechts beobachtet (Abbildung 23). Der auf der Gegenseite eingebrachte Derivo Heal® FD stellte sich angiographisch hingegen regelrecht dar.



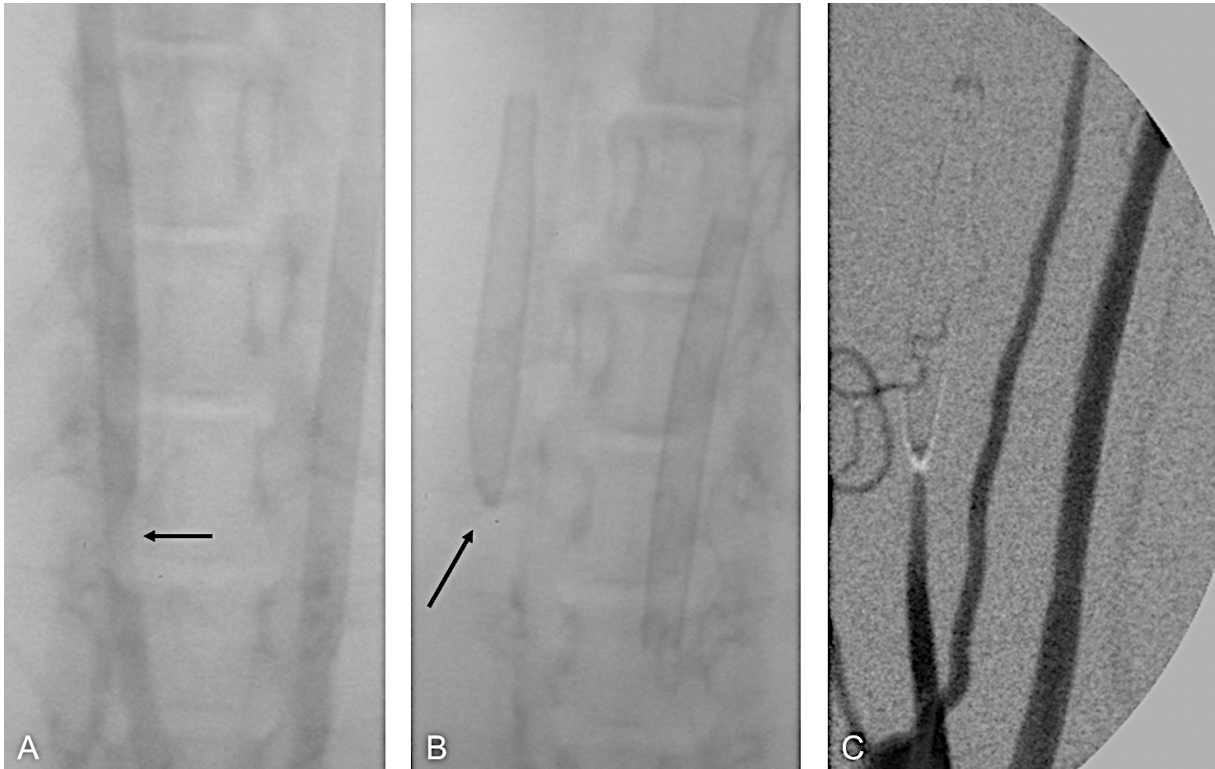


Abbildung 22: Nachweis einer deutlichen Kontrastmittelaussparung am proximalen Stentende unmittelbar nach FD-Implantation im Angiogramm (a). Die Durchleuchtung (b) zeigt den sogenannten „Fischmaul-Effekt“ am proximalen Ende des Derivo bare FD. 28 Tage nach Implantation zeigt sich in der DSA (c) ein Progress mit vollständigem Verschluss.

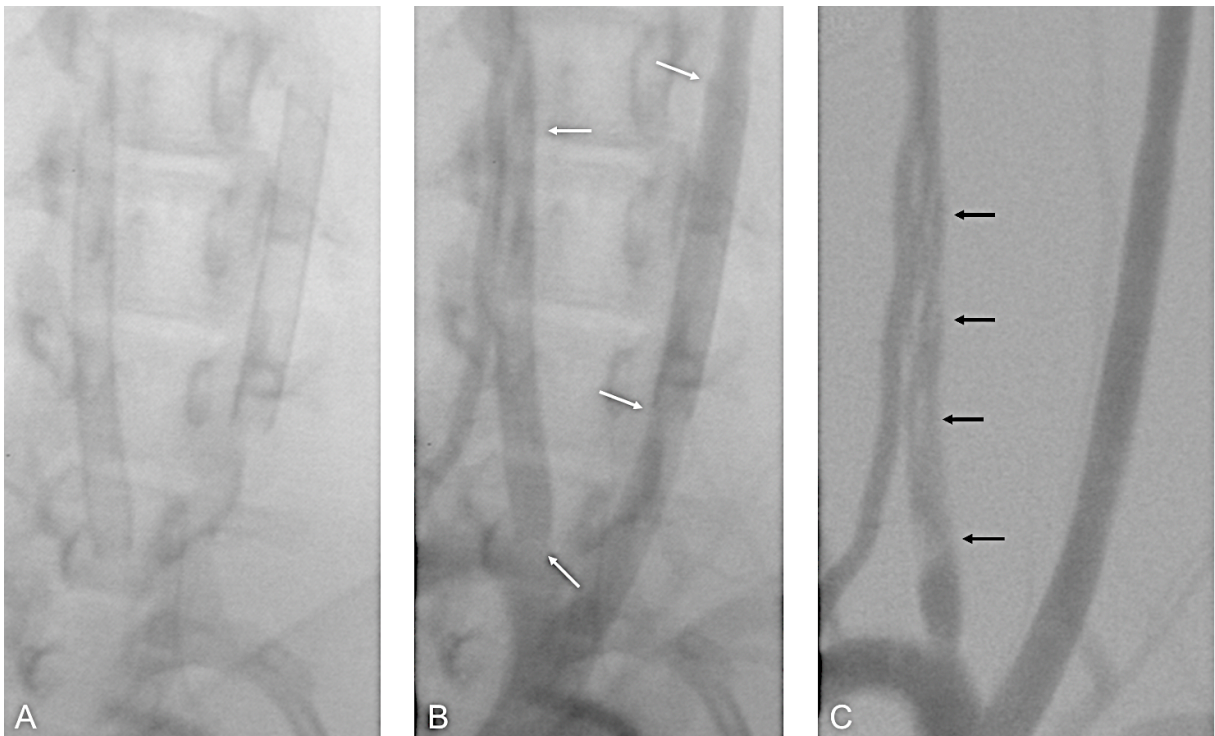


Abbildung 23: Durchleuchtungsbild (a) zur Darstellung der Stents 28 Tage nach Implantation. Im Angiogramm (b) und in der DSA (c) wurde in einem Derivo bare FD der ACC rechts ein langer intraluminaler Thrombus beobachtet. Die weißen Pfeile (b) markieren die beiden Stentenden und die schwarzen Pfeile (c) weisen auf den Thrombus hin.

Die übrigen Devices, insbesondere alle Derivo Heal® FD, waren sowohl unmittelbar nach Implantation als auch 28 Tage danach regelrecht entfaltet ohne angiographische Zeichen von In-Stent-Thrombose oder In-Stent-Stenose (Abbildung 24). Insgesamt beschränkten sich alle endovaskulären Komplikationen auf die unbeschichtete Gruppe (Derivo bare FD).

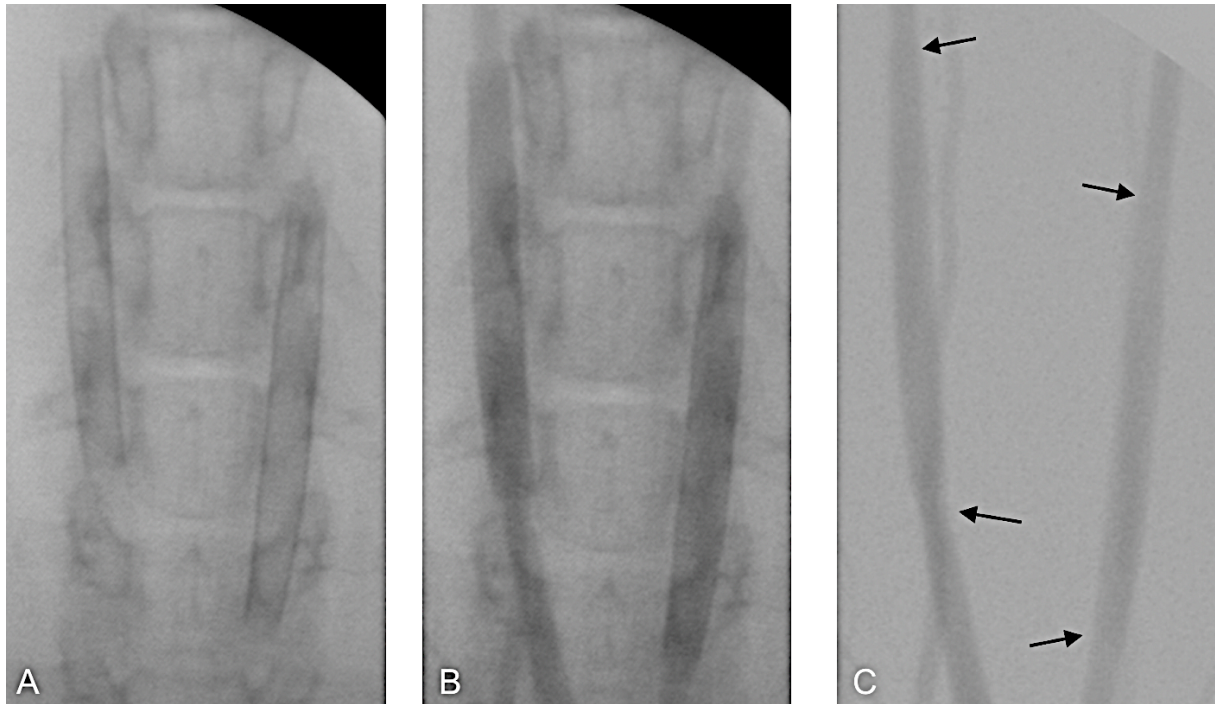


Abbildung 24: Durchleuchtung (a) und Angiogramm (b) unmittelbar nach Implantation eines Derivo bare FD in die ACC rechts und eines Derivo Heal® FD in die ACC links sowie DSA nach 28 Tagen (c) zeigen eine vollständige Entfaltung und gute Wandapposition der Devices. Die schwarzen Pfeile (c) kennzeichnen die beiden jeweiligen Stendenden.

### 5.1.3 Gefäßdurchmesser der Kaninchen

Für die gemessenen Gefäßkaliber der Kaninchen ergaben sich die in der nachfolgenden Tabelle aufgelisteten Werte:

Gefäßdurchmesser			
	(Minimalwert – Maximalwert) [mm]	Mittelwert [mm]	Standardabweichung [mm]
<b>ACC rechts</b>	1,9 - 2,4	2,2	0,19
<b>ACC links</b>	2,1 - 2,5	2,3	0,16
<b>Aorta abdominalis</b>	3,2 - 4	3,7	0,25

Tabelle 3: Minimalwerte, Maximalwerte, Mittelwerte und Standardabweichungen der Gefäßdurchmesser.

#### 5.1.4 Offenheitsrate überstenteter Gefäßabgänge

In beiden Gruppen waren alle überstenteten Seitenäste der Aorta abdominalis (Aa. lumbales) unmittelbar nach FD-Implantation und 28 Tage danach regelrecht perfundiert (Abbildung 25). Der mittlere Durchmesser der Aa. lumbales betrug  $1,1 \text{ mm} \pm 0,2 \text{ mm}$ .

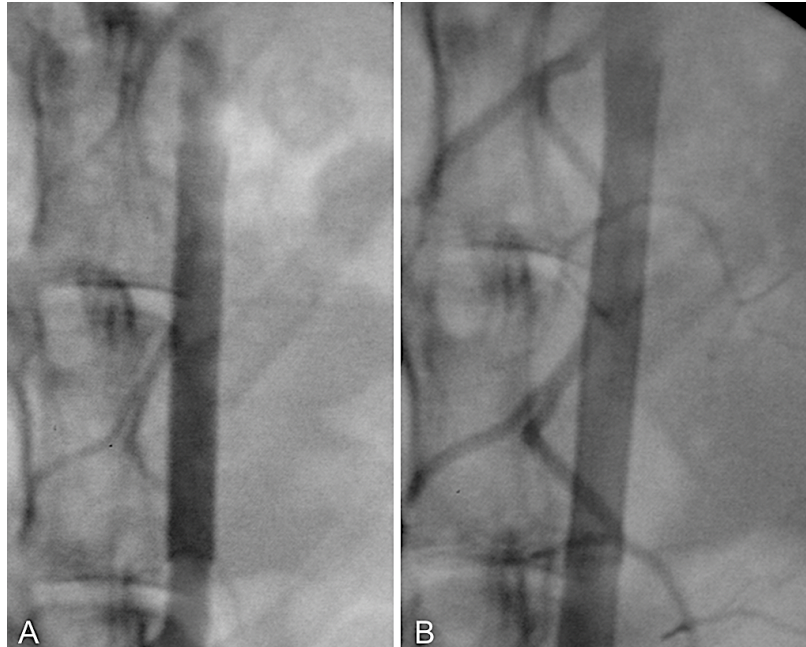


Abbildung 25: Angiogramm eines Derivo Heal® FD in der Aorta abdominalis unmittelbar nach Implantation (a) und 28 Tage danach (b). Die überstenteten Seitenäste zeigen sich zu beiden Zeitpunkten vollständig durchgängig.

## 5.2 Histologische Ergebnisse

Es wurden 16 Segmente der ACC (48 Schnitte) und 8 Segmente der Aorta abdominalis (24 Schnitte) histologisch untersucht. Zur Evaluation der unter 4.11 aufgelisteten histologischen Aspekte wurden folgende histologischen Untersuchungskriterien für die Präparate festgelegt: 1. Endothelialisierung, 2. Fibrin-/Thrombozytenablagerungen auf der FD-Oberfläche, 3. Fibrin-/Thrombozytenablagerungen auf der Neointima, 4. Entzündungszellen, 5. Makrophagen, 6. Ausmaß der Neointima-Abdeckung des FD, 7. Blutgerinnsel, 8. Verkalkungen. Bei der Graduierung der Untersuchungskriterien wurde folgende Einteilung vorgenommen: 0 = kein, 1 = minimal, 2 = mild, 3 = moderat, 4 = schwer. Die histologischen Ergebnisse für beide Gruppen wurde für die ACC-Segmente (Tabelle 4) und die Aorta abdominalis (Tabelle 5) jeweils tabellarisch dargestellt:

Untersuchungskriterien der A. carotis communis	Derivo bare		Derivo Heal		p-Wert
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	
Endothelialisierung	3,12	0,77	2,92	0,89	0,46
Fibrin-/Thrombozytenablagerungen auf der FD-Oberfläche	0,50	0,81	0,35	0,63	0,51
Fibrin-/Thrombozytenablagerungen auf der Neointima	0,57	0,11	0,63	0,12	> 0,99
Entzündungszellen	1,23	0,43	1,12	0,33	0,45
Makrophagen	2,15	0,73	1,85	0,73	<b>0,02</b>
Ausmaß der Neointima-Abdeckung des FD	3,85	0,46	3,73	0,83	0,69
Blutgerinnsel	1,12	0,59	0,96	0,53	0,44
Verkalkungen	0,00	0,00	0,00	0,00	-

Tabelle 4: Histopathologische Untersuchungskriterien der Segmente der ACC bds. für Derivo bare und Derivo Heal® 28 Tage nach Implantation. Die Untersuchungskriterien wurden wie folgt graduiert: 0 = kein, 1 = minimal, 2 = mild, 3 = moderat, 4 = schwer. Ergebnisse werden in Mittelwert und Standardabweichung (SD) angegeben.

Untersuchungskriterien der Aorta abdominalis	Derivo bare		Derivo Heal		p-Wert
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	
Endothelialisierung	2,80	0,63	2,42	0,51	0,17
Fibrin-/Thrombozytenablagerungen auf der FD-Oberfläche	0,67	0,65	0,17	0,58	<b>0,03</b>
Fibrin-/Thrombozytenablagerungen auf der Neointima	1,42	0,90	0,92	0,29	0,12
Entzündungszellen	1,42	0,51	1,17	0,39	0,37
Makrophagen	1,67	0,89	1,50	0,52	0,79
Ausmaß der Neointima-Abdeckung des FD	3,17	0,83	3,17	0,94	> 0,99
Blutgerinnsel	1,00	0,74	1,00	0,43	> 0,99
Verkalkungen	0,00	0,00	0,00	0,00	-

Tabelle 5: Histopathologische Untersuchungskriterien der Segmente der Aorta abdominalis für Derivo bare und Derivo Heal® 28 Tage nach Implantation. Die Untersuchungskriterien wurden wie folgt graduiert: 0 = kein, 1 = minimal, 2 = mild, 3 = moderat, 4 = schwer. Ergebnisse werden in Mittelwert und Standardabweichung (SD) angegeben.

Die Endothelialisierung der beschichteten und unbeschichteten FD wurde als mild bis moderat eingestuft ohne signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Die Fibrin-/Thrombozytenablagerungen auf der FD-Oberfläche wurde als kein bis minimal eingestuft. Hierbei zeigte sich in der Aorta abdominalis eine signifikant niedrigere Anzahl an Fibrin-/Thrombozytenablagerungen auf der Derivo Heal<sup>®</sup>-Oberfläche im Vergleich zu Derivo bare (p = 0,03). In den ACC-Segmenten wurden ebenfalls weniger Fibrin-/Thrombozytenablagerungen auf der Derivo Heal<sup>®</sup>-Oberfläche im Vergleich zu Derivo bare beobachtet, jedoch ohne signifikanten Unterschied.

Die Fibrin-/Thrombozytenablagerungen auf der Neointima wurde als minimal eingestuft und zeigte für beide Gruppen sowohl für Aorta abdominalis als auch für die ACC-Segmente keine signifikanten Unterschiede.

Bezüglich der Makrophagen ergab sich eine signifikant niedrigere Anzahl bei Derivo Heal<sup>®</sup> im Vergleich zu Derivo bare (p = 0,02) in den ACC-Segmenten, nicht jedoch in der Aorta abdominalis.

Im Übrigen zeigten sich zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede in der Anzahl der Entzündungszellen und Blutgerinnsel sowie im Ausmaß der Neointima-Abdeckung des FD. Verkalkungen wurden in keiner Gruppe beobachtet.

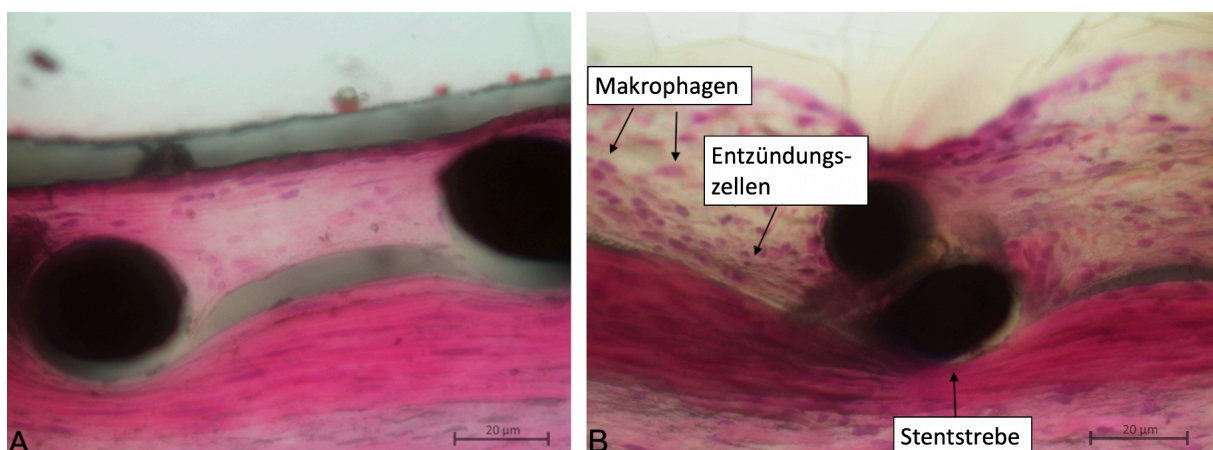


Abbildung 26: Histopathologische Bildgebung zur Beurteilung der Immunantwort (Hämatoxylin & Eosin-Färbung). In den ACC-Segmenten wurde bei Derivo Heal<sup>®</sup> (A) eine signifikant geringere Anzahl an Makrophagen im Vergleich zu Derivo bare (B) beobachtet.

### 5.3 Histomorphometrische Ergebnisse

Durch die regionale Interaktion des Stents mit der Arterienwand kam es zum physiologischen Einwachsen mit Ausbildung einer Neointima im Stentlumen (Abbildung 27). Zur Bestimmung der Neointimadicke wurden zunächst für jeden histologischen Schnitt 20 Messungen durchgeführt, 10 auf der äußeren und 10 auf der inneren Stentstrebe. Durch Subtraktion der äußeren und inneren Werte erhält man die Dicke der Neointima.

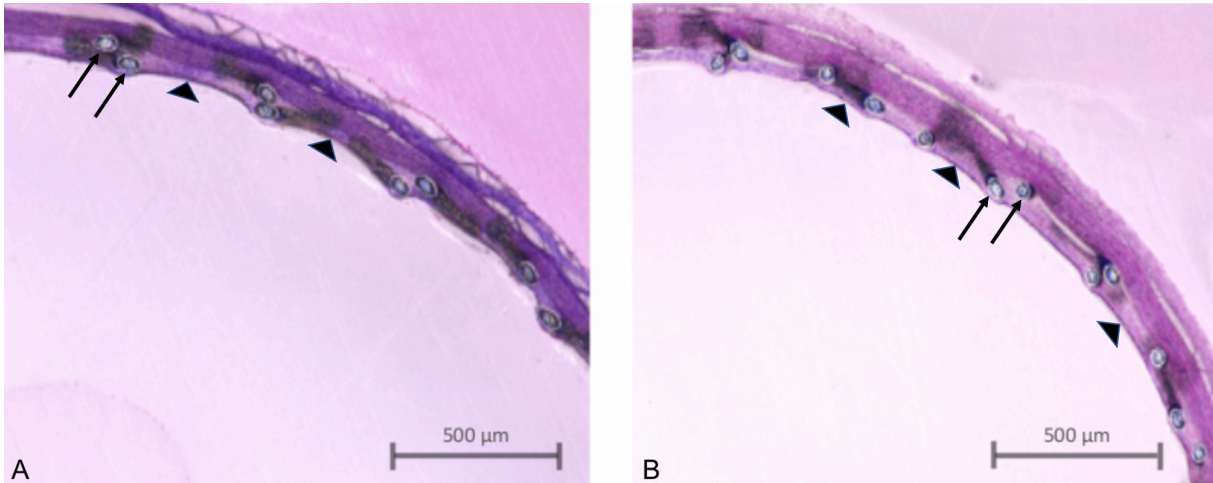


Abbildung 27: Histologische Schnitte (Hämatoxylin & Eosin-Färbung) durch einen Derivo bare (A) und einen Derivo Heal® (B) in der jeweiligen ACC desselben Kaninchens in transversaler Schnittführung. Auf beiden Bildern ist eine gleichmäßige Neointima zu sehen (schwarze Pfeilspitzen). Die schwarzen Pfeile markieren jeweils innere und äußere Stentstrebe.

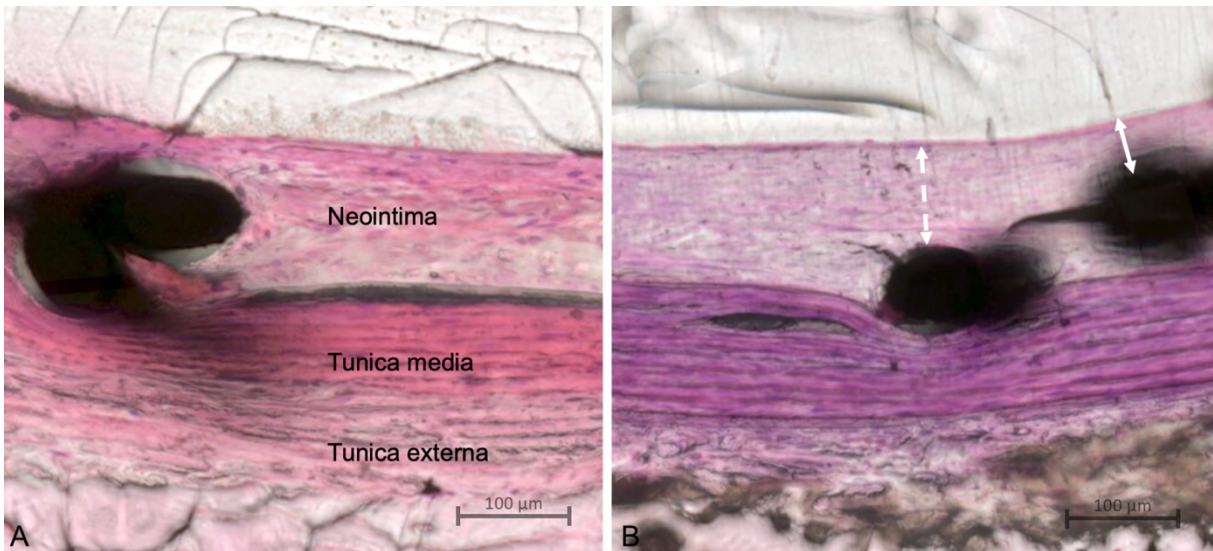


Abbildung 28: Transversaler, histologischer Schnitt durch einen in die Gefäßwand eingewachsenen Derivo bare (A) und Derivo Heal® (A) zur Beurteilung der durchschnittlichen maximalen Neointimadicke (Hämatoxylin & Eosin-Färbung). Der weiße Doppelpfeil markiert die Neointimadicke ausgehend von der inneren Stentstrebe, der gestrichelte Doppelpfeil markiert die Neointimadicke ausgehend von der äußeren Stentstrebe.

In Bezug auf die durchschnittliche Neointimadicke und Durchmesserstenose ergaben sich sowohl für die ACC als auch für die Aorta abdominalis keine signifikanten Unterschiede zwischen Derivo bare und Derivo Heal® (Tabelle 6).

Untersuchungskriterien	Derivo bare		Derivo Heal		p-Wert
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	
<b>Neointimadicke ACC</b>	196,6 µm	54,85 µm	194,5 µm	75,06 µm	0,91
<b>Neointimadicke Aorta abdominalis</b>	176,8 µm	91,83 µm	195,4 µm	43,51 µm	0,59
<b>Durchmesserstenose ACC</b>	11,7%	11,45%	8,1%	2,9%	0,84
<b>Durchmesserstenose Aorta abdominalis</b>	5,5%	1,7%	5,6%	1,0%	0,87

Tabelle 6: Vergleich der neointimalen Dicke und der Durchmesserstenosen zwischen Derivo bare und Derivo Heal® FD 28 Tage nach Implantation. Ergebnisse werden in Mittelwert und Standardabweichung (SD) angegeben.

## 6 Diskussion

### 6.1 Relevanz des Themas

Die Prävalenz intrakranieller, unrupturierter Aneurysmen beträgt etwa 3% [98,201]. Durch Ruptur entsteht das schwerwiegende Krankheitsbild der SAB, welches mit einer hohen Morbidität und Mortalität einhergeht. Die Mortalitätsrate bei SAB liegt in Europa immer noch bei 35% und nur ein Drittel der Überlebenden kann seine frühere Lebensqualität wiedererlangen [115]. Vor Entwicklung endovaskulärer Methoden erfolgte die Aneurysmabehandlung ausschließlich durch die operative Versorgung. Die multizentrische ISAT-Studie hat den Wendepunkt in der Aneurysmathherapie zugunsten der endovaskulären Behandlung eingeleitet. Auch in den Langzeitergebnissen nach 10 Jahren erwies sich das endovaskuläre Coiling gegenüber dem neurochirurgischen Clipping als mindestens gleichwertig [132–135], wobei die Ergebnisse teils unterschiedlich gewichtet und interpretiert werden.

Aufgrund der anatomischen Varianz intrakranieller Aneurysmen wurden im Laufe der Zeit neben dem endovaskulären Coiling zahlreiche Implantate wie Stents oder FD zur Ausschaltung von Aneurysmen entwickelt, die durch alleiniges Coiling nicht behandelbar sind. Diese werden minimalinvasiv kathetergestützt implantiert. Bei FD handelt es sich um selbstexpandierbare Netzstrukturen aus beispielsweise einer Kobalt-Chrom-Legierung oder einer Nickel-Titan-Legierung (Nitinol), die in sehr kleinelumigen Mikrokathetern durch die engen und gewundenen intrakraniellen Gefäße geführt und anschließend permanent implantiert werden können.

Zur Behandlung von komplexen, breitbasigen oder fusiformen Aneurysmen kommen vermehrt FD zum Einsatz. Deren Funktion basiert auf dem Prinzip der Flussumleitung. Durch ein besonders enges Maschensystem wird der arterielle Blutfluss vom Aneurysma weggeleitet. Hierdurch wird eine intra-aneurysmale Stase und Thrombose eingeleitet. Durch die Ausbildung einer Neointima entlang der Stentstreben am Aneurysmahals ist eine vollständige Ausschaltung des Aneurysmas mit Rekonstruktion der ursprünglichen Gefäßanatomie möglich.

Trotz kontinuierlicher technologischer Fortschritte ist der Einsatz von neurovaskulären Implantaten in Einzelfällen immer noch mit schwerwiegenden Komplikationen verbunden [23,217]. Im Vordergrund stehen thromboembolische Ereignisse, bei denen sich Blutgerinnsel (Thromben) vermehrt an der vergrößerten Implantatoberfläche bilden und den Blutstrom behindern. Abgelöste Thromben oder deren Fragmente können weiter distal gelegene kleinere Gefäße verschließen. Daraus kann klinisch ein Schlaganfall resultieren. Weiterhin kann das implantierte Stentgeflecht, das einen Fremdkörper für den Organismus darstellt, eine



überschießende Gefäßreaktion in Form einer Gewebeüberwucherung (sog. In-Stent-Stenosen) hervorrufen. Hieraus kann eine Verengung des Trägergefäßes resultieren. FD besitzen aufgrund ihres engen Maschengeflechts eine deutlich erhöhte Metaldichte im Vergleich zu herkömmlichen intrakraniellen Stents. Aus diesem Grund treten die genannten Komplikationen vermehrt bei Verwendung dieser Materialien auf und aggravierieren sich insbesondere bei der Intervention in Gefäßen mit geringem Durchmesser und geringer Flussgeschwindigkeit. Der Thrombenbildung wird i.d.R. mit einer DAPT entgegengewirkt. Hierdurch wird einerseits die Thrombozytenaktivität und -produktion reduziert, andererseits erhöht sich auch das spontane Blutungsrisiko, welches bei ca. 3–4% liegt [217]. Bei bereits bestehender Antikoagulation und zusätzlicher DAPT (sog. Triple-Therapie) steigt das Blutungsrisiko des Patienten noch weiter an. Darüber hinaus variiert das Ansprechen auf die TAH bei einzelnen Patienten und reicht von einer Resistenz mit folglich höherem Risiko für thromboembolische Ereignisse bis hin zu Hyperrespondern mit erhöhter Rate an hämorrhagischen Komplikationen [3,77]. Zusätzlich können pharmakologische Wechselwirkungen zwischen TAH und weit verbreiteten Medikamenten (z. B. Ibuprofen, Omeprazol, Simvastatin) für Patienten unter TAH nach Stentimplantation mit fatalen Folgen einhergehen [111,125]. Non-Compliance bei der Einnahme von TAH ist ein weiterer Grund für thromboembolische Komplikationen [39]. In der Akutphase bei Aneurysmaruptur ist die Anwendung einer DAPT mit erhöhten Risiken verbunden, weshalb die FD-Implantation in diesem Fall bis dato nicht empfohlen wird. Neben dem verzögerten Wirkeintritt mit erhöhter Thrombosegefahr und der erhöhten Re-Rupturgefahr in den ersten Tagen zeigt sich insbesondere bei nachfolgender Behandlung auf der Intensivstation und bei neurochirurgischen Eingriffen wie Anlage einer EVD eine erhöhte Komplikationsrate unter DAPT. In einer Meta-Analyse über die Behandlung von rupturierten Aneurysmen mittels FD war die Rate an hämorrhagischen Komplikationen 9%, 5% aufgrund einer Re-Ruptur des Aneurysmas und 4% aufgrund anderer Ursachen (z.B. Shunt-Implantation oder Tracheotomie) [121]. Cagnazzo et al. ermittelten in einer Meta-Analyse eine Rate von 8% an thromboembolischen und 7% an hämorrhagischen Komplikationen [28].

Aus diesen Gründen besteht im neurovaskulären Bereich ein hoher Bedarf an Technologien zur Biofunktionalisierung von Implantaten, um die Limitationen der klinisch verwendeten Materialien zu überwinden. Damit sollen für den Einsatz zukünftiger Implantate deren Thrombogenität verringert, die Gefäßrekonstruktion beschleunigt und gleichzeitig eine Überwucherung verhindert werden. Es ist bekannt, dass Thrombozyten im intrakraniellen Gefäßsystem aufgrund erhöhter Wandschubspannung bei Kontakt mit einem Fremdkörper vermehrt zur Aggregation neigen [77]. Insbesondere bei akut rupturierten Aneurysmen, bei denen ein alleiniges Clipping oder Coiling nicht vielversprechend oder nicht durchführbar sind, besteht der Bedarf an Implantaten wie Stents oder den noch feinmaschigeren FD. In der

Akutsituation mit etwaigen anschließenden operativen Eingriffen sollte die Verwendung nach Möglichkeit mit reduzierter TAH möglich sein [77]. Der Anspruch an die therapeutische Wirkung der für den neurointerventionellen Gebrauch entwickelten Beschichtungen unterscheidet sich somit zu verwandten Anwendungsgebieten wie in der Kardiologie. Während in der Kardiologie die Behandlung meist dickwandiger, stark verkalkter Gefäße erfolgt und die Hauptanforderung an die Beschichtung die Verhinderung einer Restenose meist durch Einsatz von Zytostatika ist, weisen die intrakraniellen Gefäße dünne Wände auf mit i.d.R. weicheren Ablagerungen aufgrund des hohen Lipidgehalts. Durch die Reduktion der oben genannten Komplikationen kann auch das Einsatzspektrum von Stents vergrößert werden. So könnten durch die Entwicklung einer effektiven antithrombogenen und optimal biokompatiblen Beschichtung Patienten, die aus gerinnungstechnischen Gründen nur eine TAH-Monotherapie erhalten dürfen oder auch Patienten, die an einer akuten SAB durch Aneurysmaruptur leiden, mittels Stents therapiert werden. Neue Beschichtungen oder Modifikationen für Stentoberflächen mit einer optimierten therapeutischen Wirkung sind daher gefragt.

## **6.2 Methodendiskussion**

Bei unserer Studie handelte es sich um eine tierexperimentelle Versuchsreihe zur präklinischen Erprobung der Gefäßreaktion einer neuartigen Oberflächenbeschichtung auf Fibrinbasis für einen intrakraniellen FD. Um die gefundenen Untersuchungsergebnisse auch auf den Menschen übertragen zu können, war es notwendig, ein geeignetes Versuchsmodell zu verwenden. Das Kaninchenmodell als das am weitesten verbreitete Modell zur präklinischen *in vivo* Testung neurovaskulärer Devices [49] erfüllt die notwendigen Voraussetzungen aufgrund vergleichbarer Gefäßdurchmesser und Blutdruckwerte sowie aufgrund von Gemeinsamkeiten im Blutgerinnungs- und Fibrinolyse-System wie bereits unter 4.1 beschrieben.

Insgesamt wurden 30 FD in 10 New-Zealand-White Kaninchen implantiert. Die Anzahl der Kaninchen und Implantate wurde so gewählt, dass auch im Rahmen des Ablebens eines Tieres im Rahmen interventionsbedingter Komplikationen (Narkoseunverträglichkeit, periinterventionelle Blutung) weiterhin ein signifikantes Ergebnis hinsichtlich der Fragestellung erzielt werden konnte. Kontrollangiographie und Ausbau der Implantate zur histologischen Analyse erfolgten nach 28 Tagen, um die Entzündungsprozesse besser mit vorherigen Studien vergleichen zu können. In einem früheren Vergleich von FD mit und ohne Beschichtung wurden die Implantate nach 30 Tagen explantiert [110]. Mehrere Studien zeigten bereits, dass die Dicke der Neointima nach Flow Diverter Implantation mit etwa einem Monat ihr Maximum erreicht [45,86].

Da die vorgelegte Studie die Gefäßreaktion und die Biokompatibilität der neuen Heal<sup>®</sup>-Beschichtung evaluieren sollte, wurden die FD in gerade, „gesunde“ Gefäßabschnitte und nicht wie beim Menschen im Rahmen der Aneurysmatherapie in „kranke“ Gefäße mit veränderten Flusseigenschaften implantiert. Aus diesem Grund sind weitere Studien mit der Heal<sup>®</sup>-Beschichtung im Aneurysmamodell notwendig.

Aufgrund der vergleichbaren Gefäßdimensionen wurden die FD in extrakranielle Gefäße implantiert. Obwohl es bekannt ist, dass sich intra- und extrakranielle Gefäße in ihrer histologischen Beschaffenheit unterscheiden, wird die Testung neuer Materialien und Oberflächenmodifikationen im Bereich der Neurointerventionen i.d.R. in extrakraniellen Gefäßen im Kaninchen durchgeführt. Darüber hinaus ist auch ein Vergleich mit nachfolgenden Versuchsreihen im Kaninchen mit Aneurysmainduktion möglich. Diese erfolgt üblicherweise am Abgang der rechten ACC aus dem Truncus brachiocephalicus.

Um die Ergebnisse mit den klinischen Daten vergleichen zu können, wurde eine doppelte TAH beginnend 3 Tage vor FD-Implantation bis zur Explantation der Implantate etabliert. Eine Evaluation der antithrombogenen Wirkung der Oberflächenbeschichtung unter reduzierter TAH wäre von großem Interesse. Vergleichsstudien im Tiermodell mit einfacher TAH und eventuell ohne TAH sowie langfristige Nachbeobachtungsstudien sind erforderlich, um zu beurteilen, ob die Heal<sup>®</sup>-Beschichtung auch *in vivo* ausreichend antithrombogen ist, um eine Reduktion der TAH im klinischen Alltag in ausgewählten Fällen zu rechtfertigen.

### **6.3 Ergebnisdiskussion**

In der vorliegenden Studie wurde die Gefäßreaktion und die Biokompatibilität von beschichteten (Derivo Heal<sup>®</sup>) und unbeschichteten (Derivo bare) FD unter DAPT im Kaninchenmodell verglichen. Neben der angiographischen Analyse wurden insgesamt 16 Segmente der ACC (48 Schnitte) und 8 Segmente der Aorta abdominalis (24 Schnitte) histologisch untersucht.

Die technische Handhabung der beschichteten Devices gestaltete sich unkompliziert. Die periprozeduralen Komplikationen beschränkten sich auf die unbeschichtete Gruppe. Somit konnten in dieser Studie keine Limitationen durch die Heal<sup>®</sup>-Beschichtung in der interventionellen Anwendung im Kaninchen beobachtet werden.

Die Gefäßdurchmesser der Kaninchen in unserer Studie waren vergleichbar mit denen anderer Studien [110].

In unserer Studie waren in beiden Gruppen die überstenteten Seitenäste der Aorta abdominalis über den gesamten Beobachtungszeitraum durchgängig. Da die kleinsten überstenteten Gefäße mit einem Gefäßdurchmesser von  $1,1 \text{ mm} \pm 0,2 \text{ mm}$  die Aa. lumbales waren, kann die Durchgängigkeit von dünneren Gefäßabgängen bzw. Perforatoren nicht sicher beurteilt werden. Sekundäre Ischämien nach FD-Implantation durch Okklusion von überstenteten Gefäßabgängen, beispielsweise der A. ophtalmica, sind eine seltene, aber gefürchtete Komplikation. Es ist bekannt, dass die Aorta abdominalis von Kaninchen ein repräsentatives Gefäß zur Beurteilung der Offenheitsrate von überstenteten Gefäßabgängen darstellt [137].

Die Endothelialisierung von Derivo Heal<sup>®</sup> und Derivo bare war vergleichbar. Es zeigten sich keine nachteiligen Auswirkungen auf die Endothelialisierung durch die Heal<sup>®</sup>-Beschichtung. Vielmehr soll die Fibrin-Heparin-Beschichtung die Endothelialisierung begünstigen. *In vitro* kam es bereits zu einer deutlich verbesserten Adhäsion und Proliferation von menschlichen Nabelvenen-Endothelzellen auf mit HEAL-beschichtetem Substrat [88]. Zur Überprüfung dieser Ergebnisse sind *in vivo* Versuche im Kaninchenmodell mit Aneurysmainduktion vonnöten. Hierbei sollte insbesondere die Endothelialisierung entlang der Stentstreben und des Aneurysmahalses zu frühen Explantationszeitpunkten evaluiert werden.

Die Oberflächenbeschichtung auf Fibrinbasis löste weder angiographisch noch histologisch eine Thrombose aus. Lediglich in einem Derivo bare FD wurde nach 28 Tagen ein Thrombus beobachtet. In einer vorausgegangenen Studie konnte *in vitro* bereits eine signifikant niedrigere Thrombogenität der von uns evaluierten Oberflächenbeschichtung im Vergleich zu unbeschichteten Implantaten nachgewiesen werden [115]. In unserer Studie zeigte sich in der Aorta abdominalis eine signifikant niedrigere Anzahl an Fibrin-/Thrombozytenablagerungen auf der Derivo Heal<sup>®</sup>-Oberfläche im Vergleich zu Derivo bare ( $p = 0,03$ ). In den ACC-Segmenten wurden ebenfalls weniger Fibrin-/Thrombozytenablagerungen auf der Derivo Heal<sup>®</sup>-Oberfläche beobachtet, jedoch ohne signifikanten Unterschied. Hinsichtlich der Fibrin-/Thrombozytenablagerungen auf der Neointima zeigte sich kein signifikanter Unterschied für beide Gruppen. Ein Erklärungsansatz für letzteres könnte sein, dass die Beschichtung an den bereits mit Neointima ausgekleideten Stellen nur eingeschränkt wirksam ist, da weniger Kontaktfläche zwischen Blut und der FD-Oberfläche besteht. Die Untersuchungsergebnisse zu den Fibrin-/Thrombozytenablagerungen auf der Derivo Heal<sup>®</sup>-Oberfläche in der Aorta abdominalis deuten auf eine antithrombogene Wirkung der Heal<sup>®</sup>-Beschichtung *in vivo* hin. Vorteilhaft gegenüber anderen rein antithrombogenen Beschichtungen ist die Tatsache, dass keine vollständige Hemmung der Hämostase erfolgt und somit entscheidende Mechanismen der Gefäßregeneration und der Aufbau einer Neointima nicht beeinträchtigt werden [115]. Es

ist bekannt, dass eine zügige Heilung der Gefäßwand und vollständige Integration des Stents in die Gefäßwand entscheidende Faktoren für eine erfolgreiche Behandlung darstellen [204]. Gleichzeitig zielt die Integration von kovalent gebundenem Heparin auf eine Hemmung der Gerinnung ab [100,115]. Oberflächenmodifikationen mit Heparin sind weit verbreitet, um die akute Thrombusbildung auf der Materialoberfläche zu verhindern [25,106].

Es bleibt zu klären, weshalb die Derivo Heal<sup>®</sup>-Oberfläche in der Aorta abdominalis eine signifikant geringere Thrombogenität und in den ACC-Segmenten lediglich eine tendenziell geringere Thrombogenität ohne Signifikanz im Vergleich zu Derivo bare aufwies. Insgesamt waren die Fibrin-/Thrombozytenablagerungen sowohl auf der FD-Oberfläche als auch auf der Neointima als höchstens minimal einzustufen. Möglich ist, dass ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen schwieriger zu erreichen war, da durch die duale TAH bereits so wenige Fibrin-/Thrombozytenablagerungen auftraten. Ob sich unter reduzierter TAH ein signifikanter Unterschied in der Anzahl der Fibrin-/Thrombozytenablagerungen auch in den ACC-Segmenten auf der FD-Oberfläche zeigen würde, bleibt offen. Um diese Hypothese zu überprüfen, sind weitere Studien mit einer größeren Kaninchenzahl und reduzierter TAH erforderlich. Darüber hinaus sollten auch kürzere Nachbeobachtungszeitpunkte bzw. Explantationszeitpunkte gewählt werden, da aus pathophysiologischer Sicht Thrombozyten- und Fibrinablagerungen während der Wundheilung i.d.R. vor Ablauf der 28 Tage auftreten, es sei denn eine anhaltende Reizung oder verzögerte Wundheilung liegen vor. Eine groß angelegte Studie könnte somit unter anderem das Ausmaß der antithrombogenen Wirkung und der Gefäßreaktion wie z.B. die Neointimabildung durch die Heal<sup>®</sup>-Beschichtung besser evaluieren. Insbesondere im Hinblick auf die Frage, ob die Verwendung einer einfachen oder keiner TAH für Heal<sup>®</sup>-beschichtete FD in ausgewählten Fällen gerechtfertigt werden kann.

In den Ergebnissen zeigte sich eine vergleichbare Biokompatibilität der Implantate. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Anzahl an Entzündungszellen zwischen den beiden Gruppen. Somit wurde keine stärkere Entzündungsreaktion durch die Nanobeschichtung induziert. Diese Ergebnisse deuten auf eine gute Biokompatibilität hin und somit erfüllt die Heal<sup>®</sup>-Beschichtung eine Grundvoraussetzung für die klinische Anwendung. Es wurde eine signifikant niedrigere Anzahl von Makrophagen in den ACC-Segmenten bei Derivo Heal<sup>®</sup> im Vergleich zu Derivo bare ( $p = 0,02$ ) beobachtet. Diese Zellen sind Bestandteil von Fremdkörperriesenzellen und Granulationsgewebe im Rahmen einer Fremdkörperreaktion. Darüber hinaus übernehmen Makrophagen eine wesentliche Rolle in der Regulation von Wundheilungsprozessen, an denen proinflammatorische M1- und antiinflammatorische M2-Makrophagen beteiligt sind. Eine genauere Klassifizierung der pathophysiologischen Rolle der einzelnen Makrophagen war aufgrund der verwendeten Technovit-Einbettungstechnik nicht

möglich. Ob die verringerte Anzahl an Makrophagen als eine verminderte Fremdkörperreaktion bedingt durch die Oberflächenbeschichtung zu werten ist, bleibt somit offen. Außerdem wurde lediglich in den ACC-Segmenten eine signifikant niedrigere Anzahl von Makrophagen bei den Heal<sup>®</sup>-FD beobachtet. Bei den analysierten Segmenten der A. abdominalis wurde kein signifikanter Unterschied beobachtet, sodass eine mögliche klinische Bedeutung hier nicht näher beurteilt werden kann. Hierfür wäre eine höhere Studienpopulation in Folgestudien sinnvoll.

Wir beobachteten keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Dicke der Neointima entlang der Stentstreben und der daraus resultierenden lokalen Gefäßstenose zwischen den beiden Gruppen. Die Ergebnisse waren mit anderen tierexperimentellen Studien vergleichbar [86,110] und die Dicke der Neointima als moderat einzustufen. Transiente In-Stent-Stenosen sind ein häufiger Befund nach FD-Implantation [138]. Beim Menschen erreicht die Dicke der Neointima i.d.R. nach wenigen Monaten ihr Maximum und nimmt im weiteren Verlauf meist wieder ab.

#### Vergleich Heal<sup>®</sup>-Beschichtung mit anderen Oberflächenmodifikationen

Die Heal<sup>®</sup>-Technologie basiert auf einem Fibrin-Netzwerk, welches den letzten Schritt der Gerinnung nachahmt und somit in Bezug auf die Gerinnung nicht reaktiv ist. Andere Oberflächenmodifikationen, wie bereits unter 2.2.5.3.5 beschrieben, wurden bereits entwickelt mit dem Ziel, Fremdkörperreaktionen und Thrombogenität zu minimieren sowie eine schnellere Inkorporation der Implantate zu ermöglichen.

#### *Shield-Technologie*

Bei der Shield-Technologie (Medtronic Neurovascular, Irvine, Kalifornien, USA) wird Phosphorylcholin kovalent an die Stent-Oberfläche gebunden. Phosphorylcholin ahmt die nicht reaktive äußere Zellmembran von Zellen, wie beispielsweise Erythrozyten nach und reduziert die Thrombinbildung und somit auch die Thrombusgröße. Während Oberflächenmodifikationen mit Phosphorylcholin schon seit über einem Jahrzehnt auf implantierten vaskulären Devices zum Einsatz kommen, handelt es sich bei der Shield-Technologie um eine modifizierte Version, bei der eine chemisch gebundene Beschichtung auf der Oberfläche des Implantats entsteht.

Die Shield-Technologie zeigte *in vitro* [60,62], *ex vivo* in einem Silikon-Shunt-Modell [68] und *in vivo* in verschiedenen Tiermodellen [124,127] eine signifikant reduzierte Thrombogenität. Auch wenn das Konzept der Shield-Beschichtung zur Verringerung thromboembolischer Komplikationen vielversprechend erscheint, führte PED Shield in zwei großen

Multicenterstudien [162,197] im Rahmen der Behandlung nicht rupturierter intrakranieller Aneurysmen unter DAPT zu keiner Reduktion thromboembolischer Komplikationen im Vergleich zu der PREMIER-Studie (Prospective Study on Embolization of Intracranial Aneurysms with the Pipeline Device) (2,1%) [69] und der IntrePED-Studie (International Retrospective Study of the Pipeline Embolization Device) (4,7%) [87].

Da die meisten Patienten in den ersten klinischen Studien mit Shield weiterhin eine DAPT erhielten [11,29,162], liegen bis dato nur wenige klinische Daten zur Nutzung der Beschichtung unter SAPT vor.

Erste US-Erfahrungen mit dem PED Shield unter ASS als TAH-Monotherapie [29] berichteten von einem thrombotischen Verschluss des Devices 10 Tage nach Behandlung eines rupturierten fusiformen Aneurysmas im V4-Segment der rechten A. vertebralis. Aufgrund verminderter TAH durch eine nachgewiesenen erniedrigte ASS-Dosis und dem möglichen Einfluss weiterer Faktoren (Off-Label-Use des PED im Rahmen einer SAB, aktives Malignom, Vasospasmus-Fenster) konnten jedoch keine Rückschlüsse auf die antithrombogene Wirkung von Shield gezogen werden.

Manning et al. [122] berichteten in einer retrospektiven, multizentrischen Studie von 14 Patienten, die sich einer Akutbehandlung rupturierter intrakranieller Aneurysmen mit dem PED-Shield unter ASS-Monotherapie unterzogen. Bei 12 Patienten erfolgte eine zusätzliche Coil-Embolisation. Als Komplikationen traten eine Stentthrombose ein Tag nach Implantation und zwei Nachblutungen in der Frühphase auf. Eine Plättchenfunktionstestung wurde nicht durchgeführt. Auch erfolgte die Medikation mit ASS zu unterschiedlichen Zeitpunkten. 2 Patienten erhielten ASS bereits vor, 2 Patienten nach und 10 Patienten während der Intervention. Weitere limitierende Faktoren der Studie waren die periinterventionelle Gabe eines intravenösen Abciximab-Bolus bei 5 Patienten sowie das Verabreichen einer Heparin-Infusion bei 6 Patienten periinterventionell und bei 5 Patienten postinterventionell. Die Morbiditäts- und Mortalitätsrate sowie die Rate akuter Stentthrombosen war vergleichbar mit den Ergebnissen aus der Meta-Analyse von Cagnazzo et al. [28].

Insgesamt erwies sich die Shield-Technologie in den präklinischen Versuchsreihen als erfolgsversprechend. In der klinischen Anwendung von PED Shield unter DAPT konnte bis dato keine wesentliche Verringerung der Rate thromboembolischer Ereignisse beobachtet werden. Aktuell liegen nur wenige Studien mit geringen Patientenzahlen zur Anwendung von PED Shield unter SAPT vor. Die Ergebnisse hierzu sind jedoch vielversprechend. Größere

Studien zu FD mit Shield-Technologie unter SAPT sind ausstehend und würden weiteren Aufschluss bezüglich der antithrombogenen Wirkung liefern.

#### *HPC (hydrophilic polymer coating)*

Die hydrophile HPC-Beschichtung (Phenox®, Bochum, Deutschland) besteht aus einem mehrschichtigen Polymer auf Glykanbasis und hemmt den ersten Schritt der Thrombozytenadhäsion an der Oberfläche, wodurch die Thrombogenität reduziert wird.

Die HPC-Beschichtung führte *in vitro* zu einer signifikant reduzierten Thrombogenität [18,109,111]. Eine *in vivo* Studie im Kaninchenmodell zeigte eine vergleichbare Blut- und Gewebeverträglichkeit zwischen HPC-beschichteten und nicht beschichteten FD [110]. Unter DAPT erwies sich die Anwendung HPC-beschichteter FD als sicher und effektiv mit geringer periinterventioneller Komplikationsrate [20,75,151].

Hellstern et al. [76] veröffentlichten 2022 eine retrospektive Studie, bei der 132 unrupturierte, sakkuläre Aneurysmen in der intrakraniellen vorderen Strohmbahn mittels p64 MW HPC FD unter SAPT mit Prasugrel behandelt wurden. Bei 18 Aneurysmen erfolgte zusätzlich eine Coil-Embolisation zuvor oder in gleicher Sitzung. Periinterventionelle und postinterventionelle Komplikationen traten bei 13,6% bzw. 6,8% der Patienten auf. Keine Todesfälle oder dauerhafte klinische Verschlechterungen (d.h. modifizierte Rankin-Skala  $\leq 3$ ) wurden beobachtet. In der Kontroll-DSA nach vier bzw. neun Monaten zeigte sich eine Okklusionsrate von 72,6% bzw. 83,8%. Die klinischen Daten deuten darauf hin, dass die Behandlung unrupturierter intrakranieller Aneurysmen der vorderen Zirkulation mit HPC-beschichteten FD unter Prasugrel als SAPT eine sichere und wirksame Behandlungsmethode ist. Ein wichtiger Faktor für eine erfolgsversprechende Behandlung scheint hierbei das adäquate Ansprechen des Patienten auf die TAH zu sein. In der aktuellen Gebrauchsanweisung der Firma Phenox zu HPC-beschichteten Devices findet sich die Empfehlung, dass diese aufgrund der reduzierten Thrombogenität im begründeten Ausnahmefall unter SAPT implantiert werden können, sofern keine sinnvolle alternative Therapieform gegeben ist. Hier ist besonders auf eine mindestens dreitägige Vorbehandlung zu achten. Es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die erzielte TAH bei der Verwendung von P2Y12-Hemmern (Prasugrel, Ticagrelor) vermutlich ausgeprägter ist als bei Verwendung von ASS. Auch ist aus Sicherheitsgründen die Wirksamkeit der medikamentösen TAH stets durch Plättchenfunktionstests zu überprüfen.



Seit Ende 2021 werden Patienten mit unrupturierten Aneurysmen oder Aneurysma-Rezidiven für die „Coating-Studie“ (Coating to Optimize Aneurysm Treatment in the New Flow Diverter Generation) [155] rekrutiert, die erste randomisierte, kontrollierte Studie zur Bewertung eines beschichteten FD (p64 MW HPC). Verglichen wird p64 MW HPC unter SAPT mit p64 MW unter DAPT in Bezug auf thromboembolische und hämorrhagische Komplikationen. Als primärer Endpunkt wurde die Anzahl der zerebralen, ischämischen Läsionen in der diffusionsgewichteten Bildgebung („diffusion-weighted imaging“, DWI) im 3-Tesla-MRT nach 48 Stunden festgelegt.

Zur Behandlung rupturierter Aneurysmen mit HPC-beschichteten FD unter SAPT gibt es nur wenige klinische Studien mit geringen Patientenzahlen. Aguilar-Perez et al. [2] berichteten von 8 Patienten, bei denen rupturierte Aneurysmen innerhalb von 30 Tagen mit p48 MW HPC FD unter SAPT behandelt wurden. Bei 6 Patienten erfolgte die SAPT mit ASS (75%), bei den übrigen 2 Patienten mit Prasugrel (25%). Bei vier Patienten wurde eine vorübergehende periinterventionelle Thrombusbildung beobachtet. Bei einem Patienten wurde 3 Tage nach Implantation eine Stentthrombose beobachtet, die sich nach Umstellung auf doppelte TAH spontan rekanalisierte. Bis auf einen Patienten, der ASS erhielt, mussten die ASS-Dosen vor und nach der Behandlung erhöht werden, um eine ausreichende TAH zu erreichen. Bei 3 Patienten wurde in der postprozeduralen Phase eine DAPT eingeleitet, wobei alle von ihnen ASS als SAPT-Regime erhielten. Kein Patient, der Prasugrel erhielt, musste auf DAPT umgestellt werden. Eine weitere multizentrische Studie [118] berichtet von der Behandlung von 13 Aneurysmen in 10 Patienten mit p48 MW HPC FD oder p64 MW HPC FD in der Akutphase im Rahmen einer SAB unter SAPT. Bei 7 Aneurysmen wurde zusätzlich eine Coil-Embolisation durchgeführt. In einem Fall kam es zu einer Thrombose eines überstenteten Astes.

HPC-beschichtete FD können somit aufgrund der reduzierten Thrombogenität in begründeten Ausnahmefällen unter SAPT implantiert werden. Die Ergebnisse der Coating-Studie könnten weiteren Aufschluss hinsichtlich der Verwendung HPC-beschichteter FD mit SAPT bei unrupturierten Aneurysmen liefern. Bis dato liegen nur wenige klinische Erfahrungen für den Einsatz HPC-beschichteter FD bei rupturierten Aneurysmen vor.

### *X-Technologie*

Bei der X-Technologie (FRED X; MicroVention, Aliso Viejo, Kalifornien, USA) wird auf die Stent-Oberfläche ein amphiphiles Polymer aufgebracht, welches durch die Kombination aus hydrophilen und hydrophoben Eigenschaften eine verminderte Thrombozytenadhäsion und Friktion bewirken soll, ohne die Anlagerung von Endothelzellen zu verhindern [66,190–192].

Die X-Technologie findet bereits seit 2001 Anwendung in extrakorporalen Systemen. Klinische, neurovaskuläre Studien sind bis dato ausstehend.

#### *CD31-Oberflächenmodifikation*

Die aktuell noch nicht zugelassene, den Transmembranrezeptor CD31 imitierende Oberflächenmodifikation (Balt Extrusion, Montmorency, Frankreich) besteht aus einem synthetischen Peptid, das die CD31-Funktionen nachahmt. *In vitro* zeigte sich eine reduzierte Thrombozytenadhäsion und verbesserte Endothelialisierung. *In vivo* Versuche im Kaninchen konnten eine beschleunigte und verbesserte Endothelialisierung entlang des Aneurysmahalses bestätigen [37]. Die CD31-imitierende Oberflächenmodifikation erscheint vielversprechend im Hinblick auf die Verbesserung der Biokompatibilität von FD und der Heilung von Aneurysmen zu sein.

#### **6.4 Resümee und Ausblick**

Die Ruptur intrakranieller Aneurysmen führt zum schwerwiegenden Krankheitsbild der SAB, welches mit einer hohen Morbidität und Mortalität einhergeht. Deshalb wird die Ausschaltung intrakranieller Aneurysmen i.d.R. empfohlen. FD als modifizierte Stents beruhen auf dem Prinzip der Flussumleitung und haben durch ihren vielfältigen Einsatz zu einer deutlichen Erweiterung des Behandlungsspektrums von Aneurysmen geführt. Aufgrund des feinen Maschensystems und der großen Metalloberfläche weisen sie jedoch eine ausgeprägte Thrombogenität auf, weshalb neben In-Stent-Stenosen thromboembolische Ereignisse mit potenziell schweren neurologischen Defiziten eine seltene, aber gefürchtete Komplikation darstellen. Aus diesem Grund wird aktuell der Einsatz einer doppelten TAH mit Beginn 3-5 Tage vor FD-Implantation und Fortsetzen für mindestens 6 Monate empfohlen. Die Gefahr thromboembolischer Ereignisse bleibt üblicherweise so lange bestehen, bis das Implantat vollständig endothelialisiert und in die Gefäßwand integriert ist. Neben des erhöhten Blutungsrisikos durch die doppelte TAH können ein unterschiedliches Ansprechen der Patienten auf die TAH, mögliche Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten und In-Compliance problematisch sein. In der Akutsituation sind FD mangels adäquater medikamentöser Vorbereitung häufig keine Therapieoption.

Aus diesem Grund ist die Verbesserung der Biokompatibilität, insbesondere im Hinblick auf eine moderate Gefäßreaktion und eine geringere Thrombogenität ein wesentliches Ziel bei der Entwicklung neuer Oberflächentechnologien für neurovaskuläre Implantate. Die Möglichkeit neurovaskuläre Devices wie Stents und FD unter reduzierter oder eventuell sogar keiner TAH zu implantieren, würde einen großen Fortschritt in der endovaskulären Aneurysmathherapie darstellen. Eine weitere Anforderung an die Beschichtungsleistung sollte die Förderung der

Gefäßwandrekonstruktion am Aneurysmahals durch kontrollierte Proliferation von Endothelzellen und damit Neointimabildung sein.

In dieser tierexperimentellen Studie wurde die Blut- und Gewebeverträglichkeit einer neuartigen Oberflächenbeschichtung auf Fibrinbasis für Stent-Oberflächen evaluiert. Die gewonnenen Daten und Erkenntnisse unserer Studie zeigen, dass die Oberflächenbeschichtung eine gute Biokompatibilität aufweist.

Gegenüber anderen rein antithrombogenen Beschichtungen soll die neu entwickelte Heal<sup>®</sup>-Beschichtung den Vorteil haben, dass keine vollständige Hemmung der Hämostase induziert wird und somit entscheidende Mechanismen der Gefäßregeneration und der Aufbau einer Neointima nicht beeinträchtigt werden. Das künstliche Fibrinnetz in der Beschichtung soll durch Nachahmung des letzten Schrittes der Hämostase nicht nur die weitere Thrombusbildung hemmen, sondern auch zur Proliferation von Endothelzellen führen, die die Geweberegeneration unterstützen. *In vitro* konnte eben diese Wirkung bereits nachgewiesen werden [88]. Versuche im Kaninchenmodell zur Überprüfung dieser Ergebnisse sind in Planung. Darüber hinaus sind weitere Studien vorgesehen, um die antithrombogene Wirkung der Heal<sup>®</sup>-Beschichtung zu evaluieren.

Bis dato geben thromboembolische Komplikationen und die nachteiligen Auswirkungen einer dualen TAH weiterhin Anlass zur Sorge. Die Entwicklung von Stents und FD mit noch besserer Biokompatibilität, die ohne zusätzliche Medikation eingesetzt werden können, sollten das Ziel künftiger Forschungsprojekte sein.

## 7 Anhang

### 7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: DSA eines sakkulären Aneurysmas der linken Mediabifurkation.....	16
Abbildung 2: TOF-Angiographie zur Darstellung des Circulus arteriosus Willisii mit Häufigkeitsverteilung intrakranieller Aneurysmen.....	16
Abbildung 3: DSA (A) eines fusiformen Aneurysmas der A. basilaris sowie 3D-Rekonstruktion einer Rotationsangiographie (B) des gleichen Aneurysmas..	17
Abbildung 4: CT einer SAB mit hyperdensen Blutanteilen in den basalen Zisternen, im vorderen basalen Interhemisphärenspalt und in der partiell miterfassten Sylvischen Fissur beidseits.....	22
Abbildung 5: Signalanhebungen der FLAIRw in der Sylvischen Fissur rechts, vereinbar mit SAB-Anteilen im Rahmen eines rupturierten ACM-Aneurysmas.....	23
Abbildung 6: In der T2*w hypointenser Sulkus links frontal als Zeichen von Hämosiderin-Ablagerungen nach stattgehabter SAB bei bekannter Amyloidangiopathie. ..	23
Abbildung 7: DSA eines ACOM-Aneurysmas im posterior-anterioren (A) und im seitlichen (B) Strahlengang sowie 3D-Rotationsangiographie aus verschiedenen Perspektiven (C, D). .....	24
Abbildung 8: In der CTA zeigt sich ein sakkuläres Aneurysma am Abgang der PCOM aus der ACI.....	25
Abbildung 9: Großes, sakkuläres Aneurysma an der Bifurkation der ACM rechts in der TOF-MRA.....	25
Abbildung 10: 3D-Rotationsangiographie (A) eines ACOM-Aneurysmas sowie Kontroll-DSA (B) nach Coil-Embolisation ohne Restperfusion.....	28
Abbildung 11: DSA (A) eines Basilariskopfeurysmas sowie Kontroll-DSA (B) nach stentgestütztem Coiling ohne Restperfusion. Der schwarze Pfeil markiert die proximalen Stentmarker.....	31
Abbildung 12: DSA eines nach medial gerichteten, sakkulären, paraophthalmischen ACI-Aneurysmas rechts unmittelbar vor FD-Implantation (A) und unmittelbar danach (B) mit bereits leicht verminderter Perfusion des Aneurysmas. In der Durchleuchtung (C) zeigt sich eine regelrechte Entfaltung des FD. Nach 12 Monaten (D) Nachweis eines vollständigen Verschlusses des Aneurysmas. 32	
Abbildung 13: Design des Derivo® Flow Diverter; mit freundlicher Genehmigung der Firma Acandis GmbH, Pforzheim/Deutschland. ....	39
Abbildung 14: Vereinfachte, schematische Darstellung der Entstehung der Oberflächenbeschichtung. Das ausgehärtete Fibrinnetzwerk ahmt den letzten Schritt der Hämostase nach und ist somit in Bezug auf die Gerinnung nicht	

reaktiv. Mit freundlicher Genehmigung der Firma Acandis GmbH, Pforzheim/Deutschland.....	40
Abbildung 15: Freipräparierte, mit zwei Mersilenfäden umschlungene A. femoralis, umgeben vom N. femoralis (lateral) und der V. femoralis (medial). .....	42
Abbildung 16: Eingebachte 5F-Gefäßschleuse in der A. femoralis. Das Gefäß wurde zuvor distal mit einem 2-0 Mersilenfaden ligiert. ....	42
Abbildung 17: DSA mit Darstellung der supraaortalen Gefäße im Kaninchenmodell.....	43
Abbildung 18: Schemazeichnung für die geplante Stentpositionierung in der ACC bds. und in der Aorta abdominalis.....	43
Abbildung 19: Unmittelbar nach FD-Implantation wurden jeweils Durchleuchtung (a) und Angiogramm (b) der ACC bds. sowie Durchleuchtung (c) und Angiogramm (d) der Aorta abdominalis durchgeführt. Ein überstenteter Seitenast der Aorta abdominalis (d) zeigt sich hier frei perfundiert. ....	44
Abbildung 20: 28 Tage nach FD-Implantation zeigt sich in der DSA der Aa. carotides communes (a) und im Angiogramm der Aorta abdominalis (b) eine regelrechte Wandapposition der Stents ohne Hinweis auf In-Stent-Stenose oder In-Stent-Thrombose. Schwarze Pfeile (a) markieren jeweils die beiden Stendenden. Der überstentete Seitenast der Aorta abdominalis (b) zeigt sich weiterhin frei perfundiert.....	45
Abbildung 21: Explantat der Aorta abdominalis mit intravasalem Flow Diverter. Das distale Ende wurde mit einem Mersilenfaden gekennzeichnet. ....	46
Abbildung 22: Nachweis einer deutlichen Kontrastmittelaussparung am proximalen Stentende unmittelbar nach FD-Implantation im Angiogramm (a). Die Durchleuchtung (b) zeigt den sogenannten „Fischmaul-Effekt“ am proximalen Ende des Derivo bare FD. 28 Tage nach Implantation zeigt sich in der DSA (c) ein Progress mit vollständigem Verschluss. ....	49
Abbildung 23: Durchleuchtungsbild (a) zur Darstellung der Stents 28 Tage nach Implantation. Im Angiogramm (b) und in der DSA (c) wurde in einem Derivo bare FD der ACC rechts ein langer intraluminaler Thrombus beobachtet. Die weißen Pfeile (b) markieren die beiden Stendenden und die schwarzen Pfeile (c) weisen auf den Thrombus hin.....	49
Abbildung 24: Durchleuchtung (a) und Angiogramm (b) unmittelbar nach Implantation eines Derivo bare FD in die ACC rechts und eines Derivo Heal® FD in die ACC links sowie DSA nach 28 Tagen (c) zeigen eine vollständige Entfaltung und gute Wandapposition der Devices. Die schwarzen Pfeile (c) kennzeichnen die beiden jeweiligen Stendenden.....	50

Abbildung 25: Angiogramm eines Derivo Heal® FD in der Aorta abdominalis unmittelbar nach Implantation (a) und 28 Tage danach (b). Die überstenteten Seitenäste zeigen sich zu beiden Zeitpunkten vollständig durchgängig.....	51
Abbildung 26: Histopathologische Bildgebung zur Beurteilung der Immunantwort (Hämatoxylin & Eosin-Färbung). In den ACC-Segmenten wurde bei Derivo Heal® (A) eine signifikant geringere Anzahl an Makrophagen im Vergleich zu Derivo bare (B) beobachtet.....	53
Abbildung 27: Histologische Schnitte (Hämatoxylin & Eosin-Färbung) durch einen Derivo bare (A) und einen Derivo Heal® (B) in der jeweiligen ACC desselben Kaninchens in transversaler Schnittführung. Auf beiden Bildern ist eine gleichmäßige Neointima zu sehen (schwarze Pfeilspitzen). Die schwarzen Pfeile markieren jeweils innere und äußere Stentstrebe. ....	54
Abbildung 28: Transversaler, histologischer Schnitt durch einen in die Gefäßwand eingewachsenen Derivo bare (A) und Derivo Heal® (A) zur Beurteilung der durchschnittlichen maximalen Neointimadicke (Hämatoxylin & Eosin-Färbung). Der weiße Doppelpfeil markiert die Neointimadicke ausgehend von der inneren Stentstrebe, der gestrichelte Doppelpfeil markiert die Neointimadicke ausgehend von der äußeren Stentstrebe. ....	54

## 7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation der SAB nach Hunt und Hess. ....	20
Tabelle 2: Eigenschaften des Derivo® Flow Diverter ..... 39	39
Tabelle 3: Minimalwerte, Maximalwerte, Mittelwerte und Standardabweichungen der Gefäßdurchmesser. ....	50
Tabelle 4: Histopathologische Untersuchungskriterien der Segmente der ACC bds. für Derivo bare und Derivo Heal® 28 Tage nach Implantation. Die Untersuchungskriterien wurden wie folgt graduiert: 0 = kein, 1 = minimal, 2 = mild, 3 = moderat, 4 = schwer. Ergebnisse werden in Mittelwert und Standardabweichung (SD) angegeben. ....	52
Tabelle 5: Histopathologische Untersuchungskriterien der Segmente der Aorta abdominalis für Derivo bare und Derivo Heal® 28 Tage nach Implantation. Die Untersuchungskriterien wurden wie folgt graduiert: 0 = kein, 1 = minimal, 2 = mild, 3 = moderat, 4 = schwer. Ergebnisse werden in Mittelwert und Standardabweichung (SD) angegeben.....	52
Tabelle 6: Vergleich der neointimalen Dicke und der Durchmesserstenosen zwischen Derivo bare und Derivo Heal® FD 28 Tage nach Implantation. Ergebnisse werden in Mittelwert und Standardabweichung (SD) angegeben. ....	55

### 7.3 Literaturverzeichnis

1. Agnelli G, Buchanan MR, Fernandez F, Boneu B, Van Ryn J, Hirsh J, Collen D (1985) A comparison of the thrombolytic and hemorrhagic effects of tissue-type plasminogen activator and streptokinase in rabbits. *Circulation* 72:178–182
2. Aguilar-Perez M, Hellstern V, AlMatter M, Wendl C, Bätzner H, Ganslandt O, Henkes H (2020) The p48 Flow Modulation Device with Hydrophilic Polymer Coating (HPC) for the Treatment of Acutely Ruptured Aneurysms: Early Clinical Experience Using Single Antiplatelet Therapy. *Cardiovasc Intervent Radiol* 43:740–748
3. Ajadi E, Kabir S, Cook A, Grupke S, Alhajeri A, Fraser JF (2019) Predictive value of platelet reactivity unit (PRU) value for thrombotic and hemorrhagic events during flow diversion procedures: a meta-analysis. *J NeuroInterventional Surg* 11:1123–1128
4. Al Kasab S, Nakagawa D, Zanaty M, Bathla G, Policeni B, Soni N, Allan L, Hudson J, Limaye K, Ortega-Gutierrez S, Samaniego EA, Hasan D (2019) In vitro accuracy and inter-observer reliability of CT angiography in detecting intracranial aneurysm enlargement. *J NeuroInterventional Surg* 11:1015–1018
5. Altay T, Kang HI, Woo HH, Masaryk TJ, Rasmussen PA, Fiorella DJ, Moskowitz SI (2011) Thromboembolic events associated with endovascular treatment of cerebral aneurysms. *J NeuroInterventional Surg* 3:147–150
6. Altes TA, Cloft HJ, Short JG, DeGast A, Do HM, Helm GA, Kallmes DF (2000) Creation of Saccular Aneurysms in the Rabbit: A Model Suitable for Testing Endovascular Devices. *Am J Roentgenol* 174:349–354
7. Al-Yamany M, Ross IB (1998) Giant fusiform aneurysm of the middle cerebral artery: successful Hunterian ligation without distal bypass. *Br J Neurosurg* 12:572–575
8. Aoki N, Sakai T (1990) Rebleeding from intracranial dissecting aneurysm in the vertebral artery. *Stroke* 21:1628–1631
9. Aoki T, Nishimura M, Matsuoka T, Yamamoto K, Furuyashiki T, Kataoka H, Kitaoka S, Ishibashi R, Ishibazawa A, Miyamoto S, Morishita R, Ando J, Hashimoto N, Nozaki K, Narumiya S (2011) PGE<sub>2</sub>-EP<sub>2</sub> signalling in endothelium is activated by haemodynamic stress and induces cerebral aneurysm through an amplifying loop via NF-κB: PGE<sub>2</sub>-EP<sub>2</sub> induce cerebral aneurysm via NF-κB. *Br J Pharmacol* 163:1237–1249
10. Arthur AS, Molyneux A, Coon AL, Saatci I, Szikora I, Baltacioglu F, Sultan A, Hoit D, Delgado Almandoz JE, Elijovich L, Cekirge S, Byrne JV, Fiorella D (2019) The safety and effectiveness of the Woven EndoBridge (WEB) system for the treatment of wide-necked bifurcation aneurysms: final 12-month results of the pivotal WEB Intracapsular Therapy (WEB-IT) Study. *J NeuroInterventional Surg* 11:924–930
11. Atasoy D, Kandasamy N, Hart J, Lynch J, Yang S-H, Walsh D, Tolia C, Booth TC (2019) Outcome Study of the Pipeline Embolization Device with Shield Technology in

- Unruptured Aneurysms (PEDSU). *Am J Neuroradiol* ajnr;ajnr.A6314v1
12. Austin G, Fisher S, Dickson D, Anderson D, Richardson S (1993) The significance of the extracellular matrix in intracranial aneurysms. *Ann Clin Lab Sci* 23:97–105
  13. Baker AB (1937) Structure of the Small Cerebral Arteries and their Changes with Age. *Am J Pathol* 13:453-462.1
  14. Bassi P, Bandera R, Loiero M, Tognoni G, Mangoni A (1991) Warning signs in subarachnoid hemorrhage: a cooperative study. *Acta Neurol Scand* 84:277–281
  15. Bendok BR, Abi-Aad KR, Ward JD, Kniss JF, Kwasny MJ, Rahme RJ, Aoun SG, El Ahmadieh TY, El Tecle NE, Zammar SG, Aoun RJN, Patra DP, Ansari SA, Raymond J, Woo HH, Fiorella D, Dabus G, Milot G, Delgado Almandoz JE, Scott JA, DeNardo AJ, Dashti SR, HEAT Study Investigators, Ansari S, Deshaies E, Lavine S, Bozorgchami H, Delgado J, Veznedaroglu E, Albuquerque F, Fiorella D, Boulos A, Cortes M, Kanaan H, Jindal G, Klucznik R, Dabus G, Kalmes D, Tawk R, Raymond J, Romero C, Xavier A, Hussain M, Kelly M, Moran C, Chaudry I, Pandey A, Wang D, van Adel B, Milot G, Hirsch J, Carpenter J, Powers C, Jabbour P, Luh G, Shankar J, Tummala R, Patsalides A, Evans A, Garg A, Dashti S, Lee S, James R, Jayaraman M, Satti S, Sauvageau E, Fields J, Grobelny T, Hartman J (2020) The Hydrogel Endovascular Aneurysm Treatment Trial (HEAT): A Randomized Controlled Trial of the Second-Generation Hydrogel Coil. *Neurosurgery* 86:615–624
  16. Berge J, Gariel F, Marnat G, Dousset V (2016) PC400 volumetric coils minimize radiation, reduce procedure time and optimize packing density during endovascular treatment in medium sized cerebral aneurysms. *J Neuroradiol* 43:37–42
  17. Berger PB, Bhatt DL, Fuster V, Steg PG, Fox KAA, Shao M, Brennan DM, Hacke W, Montalescot G, Steinhubl SR, Topol EJ (2010) Bleeding Complications With Dual Antiplatelet Therapy Among Patients With Stable Vascular Disease or Risk Factors for Vascular Disease: Results From the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) Trial. *Circulation* 121:2575–2583
  18. Bhogal P, Lenz-Habijan T, Bannewitz C, Hannes R, Monstadt H, Brodde M, Kehrel B, Henkes H (2020) Thrombogenicity of the p48 and anti-thrombogenic p48 hydrophilic polymer coating low-profile flow diverters in an in vitro human thrombin generation model. *Interv Neuroradiol* 26:488–493
  19. Bhogal P, Lylyk I, Chudyk J, Perez N, Bleise C, Lylyk P (2021) The Contour—Early Human Experience of a Novel Aneurysm Occlusion Device. *Clin Neuroradiol* 31:147–154
  20. Bonafe A, Perez MA, Henkes H, Lylyk P, Bleise C, Gascou G, Sirakov S, Sirakov A, Stockx L, Turjman F, Petrov A, Roth C, Narata A-P, Barreau X, Loehr C, Berlis A, Pierot



- L, Miś M, Goddard T, Clifton A, Klisch J, Wałęsa C, Dall'Olio M, Spelle L, Clarencon F, Yakovlev S, Keston P, Nuzzi NP, Dima S, Wendl C, Willems T, Schramm P (2021) Diversion-p64: results from an international, prospective, multicenter, single-arm post-market study to assess the safety and effectiveness of the p64 flow modulation device. *J NeuroInterventional Surg* neurintsurg-2021-017809
21. Bostrom K, Liliequist B (1967) Primary dissecting aneurysm of the extracranial part of the internal carotid and vertebral arteries: A report of three cases. *Neurology* 17:179–179
  22. Boulouis G, Labeyrie MA, Raymond J, Rodriguez-Régent C, Lukaszewicz AC, Bresson D, Ben Hassen W, Trystram D, Meder JF, Oppenheim C, Naggara O (2017) Treatment of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 27:3333–3342
  23. Brinjikji W, Murad MH, Lanzino G, Cloft HJ, Kallmes DF (2013) Endovascular Treatment of Intracranial Aneurysms With Flow Diverters: A Meta-Analysis. *Stroke* 44:442–447
  24. Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, Tomsick T, Leach A (1994) Initial and recurrent bleeding are the major causes of death following subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 25:1342–1347
  25. Brynda E, Houska M, Jirousková M, Dyr JE (2000) Albumin and heparin multilayer coatings for blood-contacting medical devices. *J Biomed Mater Res* 51:249–257
  26. Cagnazzo F, Brinjikji W, Lanzino G (2016) Arterial aneurysms associated with arteriovenous malformations of the brain: classification, incidence, risk of hemorrhage, and treatment—a systematic review. *Acta Neurochir (Wien)* 158:2095–2104
  27. Cagnazzo F, Gambacciani C, Morganti R, Perrini P (2017) Intracranial aneurysms in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: prevalence, risk of rupture, and management. A systematic review. *Acta Neurochir (Wien)* 159:811–821
  28. Cagnazzo F, di Carlo DT, Cappucci M, Lefevre P-H, Costalat V, Perrini P (2018) Acutely Ruptured Intracranial Aneurysms Treated with Flow-Diverter Stents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Neuroradiol* 39:1669–1675
  29. Cappuzzo JM, Monteiro A, Taylor MN, Waqas M, Baig AA, Almayman F, Davies JM, Snyder KV, Siddiqui AH, Levy EI (2022) First U.S. Experience Using the Pipeline Flex Embolization Device with Shield Technology for Treatment of Intracranial Aneurysms. *World Neurosurg* 159:e184–e191
  30. Chalouhi N, Ali MS, Jabbour PM, Tjoumakaris SI, Gonzalez LF, Rosenwasser RH, Koch WJ, Dumont AS (2012) Biology of Intracranial Aneurysms: Role of Inflammation. *J Cereb Blood Flow Metab* 32:1659–1676
  31. Chalouhi N, Penn DL, Tjoumakaris S, Jabbour P, Gonzalez LF, Starke RM, Ali MS, Rosenwasser R, Dumont AS (2012) Treatment of Small Ruptured Intracranial

- Aneurysms: Comparison of Surgical and Endovascular Options. *J Am Heart Assoc* 1:
32. Chao CP, Kotsenas AL, Broderick DF (2006) Cerebral Amyloid Angiopathy: CT and MR Imaging Findings. *RadioGraphics* 26:1517–1531
  33. Chee C, Roji AM, Lorde N, Divyateja H, Dow G, Shah J, Chokkalingam K (2021) Excluding subarachnoid haemorrhage within 24 hours: to LP or not to LP? *Br J Neurosurg* 35:203–208
  34. Chen P, Edwards N, Turkmani A (2015) The role of inflammation in cerebral aneurysms. *Neuroimmunol Neuroinflammation* 2:102
  35. Chen S, Luo J, Reis C, Manaenko A, Zhang J (2017) Hydrocephalus after Subarachnoid Hemorrhage: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *BioMed Res Int* 2017:1–8
  36. Cloft HJ, Altes TA, Marx WF, Raible RJ, Hudson SB, Helm GA, Mandell JW, Jensen ME, Dion JE, Kallmes DF (1999) Endovascular Creation of an in Vivo Bifurcation Aneurysm Model in Rabbits. *Radiology* 213:223–238
  37. Cortese J, Rasser C, Even G, Bardet SM, Choqueux C, Mesnier J, Perrin M-L, Janot K, Caroff J, Nicoletti A, Michel J-B, Spelle L, Caligiuri G, Rouchaud A (2021) CD31 Mimetic Coating Enhances Flow Diverting Stent Integration into the Arterial Wall Promoting Aneurysm Healing. *Stroke* 52:677–686
  38. Crockard A (2000) *Neurosurgery*. 2. 3. ed edition. Blackwell Scientific Publ, Oxford
  39. Czarny MJ, Nathan AS, Yeh RW, Mauri L (2014) Adherence to Dual Antiplatelet Therapy After Coronary Stenting: A Systematic Review: DAPT adherence after coronary stenting. *Clin Cardiol* 37:505–513
  40. da Rocha AJ, da Silva CJ, Gama HPP, Baccin CE, Braga FT, de Araújo Cesare F, Veiga JCE (2006) Comparison of Magnetic Resonance Imaging Sequences With Computed Tomography to Detect Low-Grade Subarachnoid Hemorrhage: Role of Fluid-Attenuated Inversion Recovery Sequence. *J Comput Assist Tomogr* 30:295–303
  41. Dandy WE (1938) INTRACRANIAL ANEURYSM OF THE INTERNAL CAROTID ARTERY CURED BY OPERATION: *Ann Surg* 107:654–659
  42. Daou B, Hammer C, Chalouhi N, Starke RM, Jabbour P, Rosenwasser RH, Tjoumakaris S (2016) Dissecting pseudoaneurysms: predictors of symptom occurrence, enlargement, clinical outcome, and treatment. *J Neurosurg* 125:936–942
  43. de Rooij NK, Linn FHH, van der Plas JA, Algra A, Rinkel GJE (2007) Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78:1365–1372
  44. Dietrich P, Gravius A, Mühl-Benninghaus R, Yilmaz U, Kettner M, Bomberg H, Reith W, Simgen A (2021) Single Center Experience in Stent-Assisted Coiling of Complex Intracranial Aneurysms Using Low-Profile Stents: The ACCLINO® Stent Versus the ACCLINO® Flex Stent. *Clin Neuroradiol* 31:99–106

45. Ding YH, Tieu T, Kallmes DF (2015) Experimental Testing of a New Generation of Flow Diverters in Sidewall Aneurysms in Rabbits. *Am J Neuroradiol* 36:732–736
46. Dubosh NM, Bellolio MF, Rabinstein AA, Edlow JA (2016) Sensitivity of Early Brain Computed Tomography to Exclude Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 47:750–755
47. Echiverri HC, Rubino FA, Gupta SR, Gujrati M (1989) Fusiform aneurysm of the vertebrobasilar arterial system. *Stroke* 20:1741–1747
48. Eppinger H (1887) Pathogenesis, Histogenesis und Aetiologie der Aneurysmen, einschließlich des Aneurysma equi verminosum.
49. Fahed R, Raymond J, Ducroux C, Gentric J-C, Salazkin I, Ziegler D, Gevry G, Darsaut TE (2016) Testing flow diversion in animal models: a systematic review. *Neuroradiology* 58:375–382
50. Faluk M, De Jesus O (2021) Saccular Aneurysm. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL). URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557867/>
51. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V (2009) Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol* 8:355–369
52. Ferguson GG (1970) Turbulence in human intracranial saccular aneurysms. *J Neurosurg* 33:485–497
53. Ferré J-C, Carsin-Nicol B, Morandi X, Carsin M, de Kersaint-Gilly A, Gouvrit J-Y, Desal H-A (2009) Time-of-flight MR angiography at 3T versus digital subtraction angiography in the imaging follow-up of 51 intracranial aneurysms treated with coils. *Eur J Radiol* 72:365–369
54. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM (1980) Relation of Cerebral Vasospasm to Subarachnoid Hemorrhage Visualized by Computerized Tomographic Scanning: *Neurosurgery* 6:1–9
55. Forbus WD (1930) On the origin of miliary aneurysms of the superficial cerebral arteries. *Bull Johns Hopkins Hosp* 47:239–84
56. Fries F (2020) Neue Wege zur Embolisation von Aneurysmen (Flüssigembolisat). *Radiol* 60:325–328
57. Fries F, Tomori T, Schulz-Schaeffer WJ, Jones J, Yilmaz U, Kettner M, Simgen A, Reith W, Mühl-Benninghaus R (2021) Treatment of experimental aneurysms with a GPX embolic agent prototype: preliminary angiographic and histological results. *J NeuroInterventional Surg* neurintsurg-2021-017308
58. Garg K, Rockman CB, Lee V, Maldonado TS, Jacobowitz GR, Adelman MA, Mussa FF (2012) Presentation and management of carotid artery aneurysms and pseudoaneurysms. *J Vasc Surg* 55:1618–1622

59. Gasparotti R, Liserre R (2005) Intracranial aneurysms. *Eur Radiol* 15:441–447
60. Girdhar G, Li J, Kostousov L, Wainwright J, Chandler WL (2015) In-vitro thrombogenicity assessment of flow diversion and aneurysm bridging devices. *J Thromb Thrombolysis* 40:437–443
61. Girdhar G, Andersen A, Pangerl E, Jahanbekam R, Ubl S, Nguyen K, Wainwright J, Wolf MF (2018) Thrombogenicity assessment of Pipeline Flex, Pipeline Shield, and FRED flow diverters in an in vitro human blood physiological flow loop model: In vitro thrombogenicity of flow diverters. *J Biomed Mater Res A* 106:3195–3202
62. Girdhar G, Ubl S, Jahanbekam R, Thinamany S, Belu A, Wainwright J, Wolf MF (2019) Thrombogenicity assessment of Pipeline, Pipeline Shield, Derivo and P64 flow diverters in an in vitro pulsatile flow human blood loop model. *eNeurologicalSci* 14:77–84
63. Guglielmi G, Viñuela F, Sepetka I, Macellari V (1991) Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach: Part 1: Electrochemical basis, technique, and experimental results. *J Neurosurg* 75:1–7
64. Guglielmi G, Viñuela F, Dion J, Duckwiler G (1991) Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach: Part 2: Preliminary clinical experience. *J Neurosurg* 75:8–14
65. Guillon B, Brunereau L, Biousse V, Djouhri H, Levy C, Bousser M-G (1999) Long-term follow-up of aneurysms developed during extracranial internal carotid artery dissection. *Neurology* 53:117–117
66. Gunaydin S, Farsak B, Kocakulak M, Sari T, Yorgancioglu C, Zorlutuna Y (2002) Clinical performance and biocompatibility of poly(2-methoxyethylacrylate)—coated extracorporeal circuits. *Ann Thorac Surg* 74:819–824
67. Guo L, Zhou H, Xu J, Wang Y, Qiu Y, Jiang J (2011) Risk Factors Related to Aneurysmal Rebleeding. *World Neurosurg* 76:292–298
68. Hagen MW, Girdhar G, Wainwright J, Hinds MT (2017) Thrombogenicity of flow diverters in an ex vivo shunt model: effect of phosphorylcholine surface modification. *J NeuroInterventional Surg* 9:1006–1011
69. Hanel RA, Kallmes DF, Lopes DK, Nelson PK, Siddiqui A, Jabbour P, Pereira VM, Szikora István I, Zaidat OO, Bettegowda C, Colby GP, Mokin M, Schirmer C, Hellinger FR, Given II C, Krings T, Taussky P, Toth G, Fraser JF, Chen M, Priest R, Kan P, Fiorella D, Frei D, Aagaard-Kienitz B, Diaz O, Malek AM, Cawley CM, Puri AS (2020) Prospective study on embolization of intracranial aneurysms with the pipeline device: the PREMIER study 1 year results. *J NeuroInterventional Surg* 12:62–66
70. Hansen ML, Sørensen R, Clausen MT, Fog-Petersen ML, Raunsø J, Gadsbøll N, Gislason GH, Folke F, Andersen SS, Schramm TK, Abildstrøm SZ, Poulsen HE, Køber L, Torp-Pedersen C (2010) Risk of Bleeding With Single, Dual, or Triple Therapy With

- Warfarin, Aspirin, and Clopidogrel in Patients With Atrial Fibrillation. *Arch Intern Med* 170:
71. Hart RG, Easton JD (1983) Dissections of cervical and cerebral arteries. *Neurol Clin* 1:155–182
  72. Hayakawa M, Murayama Y, Duckwiler GR, Gobin YP, Guglielmi G, Viñuela F (2000) Natural history of the neck remnant of a cerebral aneurysm treated with the Guglielmi detachable coil system. *J Neurosurg* 93:561–568
  73. Heilman CB, Kwan ESK, Wu JK (1992) Aneurysm recurrence following endovascular balloon occlusion. *J Neurosurg* 77:260–264
  74. Heit JJ, Pastena GT, Nogueira RG, Yoo AJ, Leslie-Mazwi TM, Hirsch JA, Rabinov JD (2016) Cerebral Angiography for Evaluation of Patients with CT Angiogram-Negative Subarachnoid Hemorrhage: An 11-Year Experience. *Am J Neuroradiol* 37:297–304
  75. Hellstern V, Aguilar-Pérez M, Henkes E, Serna-Candel C, Wendl C, Bätzner H, Ganslandt O, Henkes H (2021) Endovascular Treatment of Posterior Circulation Saccular Aneurysms With the p64 Flow Modulation Device: Mid-and Long-Term Results in 54 Aneurysms From a Single Center. *Front Neurol* 12:711863
  76. Hellstern V, Aguilar Pérez M, Henkes E, Donauer E, Wendl C, Bätzner H, Ganslandt O, Henkes H (2022) Use of a p64 MW Flow Diverter with Hydrophilic Polymer Coating (HPC) and Prasugrel Single Antiplatelet Therapy for the Treatment of Unruptured Anterior Circulation Aneurysms: Safety Data and Short-term Occlusion Rates. *Cardiovasc Intervent Radiol*
  77. Henkes H, Bhogal P, Aguilar Pérez M, Lenz-Habijan T, Bannewitz C, Peters M, Sengstock C, Ganslandt O, Lylyk P, Monstadt H (2019) Anti-thrombogenic coatings for devices in neurointerventional surgery: Case report and review of the literature. *Interv Neuroradiol* 25:619–627
  78. Heros RC, Zervas NT, Varsos V (1983) Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: An update. *Ann Neurol* 14:599–608
  79. Higashida RT, Smith W, Gress D, Urwin R, Dowd CF, Balousek PA, Halbach VV (1997) Intravascular stent and endovascular coil placement for a ruptured fusiform aneurysm of the basilar artery: Case report and review of the literature. *J Neurosurg* 87:944–949
  80. Hokari M, Isobe M, Imai T, Chiba Y, Iwamoto N, Isu T (2014) The Impact of Atherosclerotic Factors on Cerebral Aneurysm Is Location Dependent: Aneurysms in Stroke Patients and Healthy Controls. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 23:2301–2307
  81. Inagawa T, Kamiya K, Ogasawara H, Yano T (1987) Rebleeding of ruptured intracranial aneurysms in the acute stage. *Surg Neurol* 28:93–99
  82. Inci S, Spetzler RF (2000) Intracranial aneurysms and arterial hypertension: a review and hypothesis. *Surg Neurol* 53:530–542

83. Jakobsson K-E, Säveland H, Hillman J, Edner G, Zygmunt S, Brandt L, Pellettieri L (1996) Warning leak and management outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 85:995–999
84. Jersey AM, Foster DM (2021) *Cerebral Aneurysm*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL). URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507902/>
85. Kallmes DF, Fujiwara NH (2002) New expandable hydrogel-platinum coil hybrid device for aneurysm embolization. *AJNR Am J Neuroradiol* 23:1580–1588
86. Kallmes DF, Ding YH, Dai D, Kadirvel R, Lewis DA, Cloft HJ (2007) A New Endoluminal, Flow-Disrupting Device for Treatment of Saccular Aneurysms. *Stroke* 38:2346–2352
87. Kallmes DF, Hanel R, Lopes D, Boccardi E, Bonafe A, Cekirge S, Fiorella D, Jabbour P, Levy E, McDougall C, Siddiqui A, Szikora I, Woo H, Albuquerque F, Bozorgchami H, Dashti SR, Delgado Almandoz JE, Kelly ME, Turner R, Woodward BK, Brinjikji W, Lanzino G, Lylyk P (2015) International Retrospective Study of the Pipeline Embolization Device: A Multicenter Aneurysm Treatment Study. *Am J Neuroradiol* 36:108–115
88. Kaplan O, Hierlemann T, Krajewski S, Kurz J, Nevoralová M, Houska M, Riedel T, Riedelová Z, Zárubová J, Wendel HP, Brynda E (2017) Low-thrombogenic fibrin-heparin coating promotes *in vitro* endothelialization. *J Biomed Mater Res A* 105:2995–3005
89. Kassell NF, Sasaki T, Colohan AR, Nazar G (1985) Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 16:562–572
90. Kato H, Izumiyama M, Izumiyama K, Takahashi A, Itoyama Y (2002) Silent Cerebral Microbleeds on T2\*-Weighted MRI: Correlation with Stroke Subtype, Stroke Recurrence, and Leukoaraiosis. *Stroke* 33:1536–1540
91. Keedy A (2006) An overview of intracranial aneurysms. *McGill J Med MJM Int Forum Adv Med Sci Stud* 9:141–146
92. Kienzler J, Marbacher S, Remonda L, Soleman J, Ai Schlaeppli J, Leupold U, Fandino J (2016) Outcome after In-Hospital Rebleeding of Rupture of Intracranial Aneurysms. *J Neurol Surg Part Cent Eur Neurosurg* 77:207–221
93. Kim JH, Kim JW, Song S-W, Ahn SJ, Park M, Park SK, Suh SH (2021) Intracranial Aneurysms Are Associated With Marfan Syndrome: Single Cohort Retrospective Study in 118 Patients Using Brain Imaging. *Stroke* 52:331–334
94. Kim ST, Brinjikji W, Kallmes DF (2016) Prevalence of Intracranial Aneurysms in Patients with Connective Tissue Diseases: A Retrospective Study. *Am J Neuroradiol* 37:1422–1426
95. Kim T, Kim CH, Kang S-H, Ban SP, Kwon O-K (2018) Relevance of Antiplatelet Therapy Duration After Stent-Assisted Coil Embolization for Unruptured Intracranial Aneurysms.

World Neurosurg 116:e699–e708

96. Kim YS, Lee SW, Yeom JA, Yoon CH, Baik SK (2016) Angiographic findings of in-stent intimal hyperplasia after stent-assisted coil embolization: are they permanent findings? *J Neurosurg* 124:328–333
97. Kistler JP, Crowell RM, Davis KR, Heros R, Ojemann RG, Zervas T, Fisher CM (1983) The relation of cerebral vasospasm to the extent and location of subarachnoid blood visualized by CT scan: A prospective study. *Neurology* 33:424–424
98. Kleinloog R, de Mul N, Verweij BH, Post JA, Rinkel GJE, Ruigrok YM (2018) Risk Factors for Intracranial Aneurysm Rupture: A Systematic Review. *Neurosurgery* 82:431–440
99. Kondo S, Hashimoto N, Kikuchi H, Hazama F, Nagata I, Kataoka H (1997) Cerebral Aneurysms Arising at Nonbranching Sites: An Experimental Study. *Stroke* 28:398–404
100. Krajewski S, Neumann B, Kurz J, Perle N, Avci-Adali M, Cattaneo G, Wendel HP (2015) Preclinical Evaluation of the Thrombogenicity and Endothelialization of Bare Metal and Surface-Coated Neurovascular Stents. *Am J Neuroradiol* 36:133–139
101. Kwon H-J, Lim J-W, Koh H-S, Park B, Choi S-W, Kim S-H, Youm J-Y, Song S-H (2019) Stent-Retriever Angioplasty for Recurrent Post-Subarachnoid Hemorrhagic Vasospasm – A Single Center Experience with Long-Term Follow-Up. *Clin Neuroradiol* 29:751–761
102. Lang S, Rösch J, Göllitz P, Kloska S, Struffert T, Doerfler A (2017) Comparison of Intracranial Aneurysms Treated by 2-D Versus 3-D Coils: A Matched-Pairs Analysis. *Clin Neuroradiol* 27:43–49
103. Lantigua H, Ortega-Gutierrez S, Schmidt JM, Lee K, Badjatia N, Agarwal S, Claassen J, Connolly ES, Mayer SA (2015) Subarachnoid hemorrhage: who dies, and why? *Crit Care* 19:309
104. Larsen CC, Astrup J (2013) Rebleeding After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Literature Review. *World Neurosurg* 79:307–312
105. Lather HD, Gornik HL, Olin JW, Gu X, Heidt ST, Kim ESH, Kadian-Dodov D, Sharma A, Gray B, Jaff MR, Chi Y-W, Mace P, Kline-Rogers E, Froehlich JB (2017) Prevalence of Intracranial Aneurysm in Women With Fibromuscular Dysplasia: A Report From the US Registry for Fibromuscular Dysplasia. *JAMA Neurol* 74:1081
106. Lavery KS, Rhodes C, McGraw A, Eppihimer MJ (2017) Anti-thrombotic technologies for medical devices. *Adv Drug Deliv Rev* 112:2–11
107. Layton KF, Cloft HJ, Gray LA, Lewis DA, Kallmes DF (2007) Balloon-Assisted Coiling of Intracranial Aneurysms: Evaluation of Local Thrombus Formation and Symptomatic Thromboembolic Complications. *Am J Neuroradiol* 28:1172–1175
108. Lempert TE, Malek AM, Halbach VV, Phatouros CC, Meyers PM, Dowd CF, Higashida

- RT (2000) Endovascular Treatment of Ruptured Posterior Circulation Cerebral Aneurysms: Clinical and Angiographic Outcomes. *Stroke* 31:100–110
109. Lenz-Habijan T, Bhogal P, Peters M, Bufe A, Martinez Moreno R, Bannewitz C, Monstadt H, Henkes H (2018) Hydrophilic Stent Coating Inhibits Platelet Adhesion on Stent Surfaces: Initial Results In Vitro. *Cardiovasc Intervent Radiol* 41:1779–1785
  110. Lenz-Habijan T, Bhogal P, Bannewitz C, Hannes R, Monstadt H, Simgen A, Mühl-Benninghaus R, Reith W, Henkes H (2019) Prospective study to assess the tissue response to HPC-coated p48 flow diverter stents compared to uncoated devices in the rabbit carotid artery model. *Eur Radiol Exp* 3:47
  111. Lenz-Habijan T, Brodde M, Kehrel BE, Bannewitz C, Gromann K, Bhogal P, Aguilar Perez M, Monstadt H, Henkes H (2020) Comparison of the Thrombogenicity of a Bare and Antithrombogenic Coated Flow Diverter in an In Vitro Flow Model. *Cardiovasc Intervent Radiol* 43:140–146
  112. Li C-H, Su X-H, Zhang B, Han Y-F, Zhang E-W, Yang L, Zhang D-L, Yang S-T, Yan Z-Q, Gao B-L (2014) The Stent-Assisted Coil-Jailing Technique Facilitates Efficient Embolization of Tiny Cerebral Aneurysms. *Korean J Radiol* 15:850
  113. Li K, Guo Y, Zhao Y, Xu B, Xu K, Yu J (2018) Acute rerupture after coil embolization of ruptured intracranial saccular aneurysms: A literature review. *Interv Neuroradiol* 24:117–124
  114. Lindgren A, Vergouwen MD, van der Schaaf I, Algra A, Wermer M, Clarke MJ, Rinkel GJ (2018) Endovascular coiling versus neurosurgical clipping for people with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2018:
  115. Link A, Michel T, Schaller M, Tronser T, Krajewski S, Cattaneo G (2021) In vitro investigation of an intracranial flow diverter with a fibrin-based, hemostasis mimicking, nanocoating. *Biomed Mater* 16:015026
  116. Little JR, St Louis P, Weinstein M, Dohn DF (1981) Giant fusiform aneurysm of the cerebral arteries. *Stroke* 12:183–188
  117. Liu-DeRyke X, Rhoney DH (2006) Cerebral Vasospasm After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: An Overview of Pharmacologic Management. *Pharmacotherapy* 26:182–203
  118. Lobsien D, Clajus C, Behme D, Ernst M, Riedel CH, Abu-Fares O, Götz FG, Fiorella D, Klisch J (2021) Aneurysm Treatment in Acute SAH with Hydrophilic-Coated Flow Diverters under Single-Antiplatelet Therapy: A 3-Center Experience. *Am J Neuroradiol* 42:508–515
  119. Lv X, Yang H, Liu P, Li Y (2016) Flow-diverter devices in the treatment of intracranial aneurysms: A meta-analysis and systematic review. *Neuroradiol J* 29:66–71
  120. Macdonald RL, Schweizer TA (2017) Spontaneous subarachnoid haemorrhage. The



- Lancet 389:655–666
121. Madaelil TP, Moran CJ, Cross DT, Kansagra AP (2017) Flow Diversion in Ruptured Intracranial Aneurysms: A Meta-Analysis. *Am J Neuroradiol* 38:590–595
  122. Manning NW, Cheung A, Phillips TJ, Wenderoth JD (2019) Pipeline shield with single antiplatelet therapy in aneurysmal subarachnoid haemorrhage: multicentre experience. *J NeuroInterventional Surg* 11:694–698
  123. Marlin ES, Ikeda DS, Shaw A, Powers CJ, Sauvageau E (2014) Endovascular Treatment of Basilar Aneurysms. *Neurosurg Clin N Am* 25:485–495
  124. Marosfoi M, Clarencon F, Langan ET, King RM, Brooks OW, Tamura T, Wainwright JM, Gounis MJ, Vedantham S, Puri AS (2018) Acute thrombus formation on phosphorilcholine surface modified flow diverters. *J NeuroInterventional Surg* 10:406–411
  125. Martinez-Moreno R, Aguilar M, Wendl C, Bätzner H, Ganslandt O, Henkes H (2016) Fatal Thrombosis of a Flow Diverter due to Ibuprofen-related Antagonization of Acetylsalicylic Acid. *Clin Neuroradiol* 26:355–358
  126. Mascitelli JR, Polykarpou MF, Patel AA, Kamath AA, Moyle H, Patel AB (2013) Initial experience with Penumbra Coil 400 versus standard coils in embolization of cerebral aneurysms: a retrospective review. *J NeuroInterventional Surg* 5:573–576
  127. Matsuda Y, Jang D-K, Chung J, Wainwright JM, Lopes D (2019) Preliminary outcomes of single antiplatelet therapy for surface-modified flow diverters in an animal model: analysis of neointimal development and thrombus formation using OCT. *J NeuroInterventional Surg* 11:74–79
  128. McDougall CG, Spetzler RF, Zabramski JM, Partovi S, Hills NK, Nakaji P, Albuquerque FC (2012) The Barrow Ruptured Aneurysm Trial. *J Neurosurg* 116:135–144
  129. Md Mahbubur Rahman (2018) Hematology and Biochemistry of New Zealand White Rabbits.
  130. Metens T, Rio F, Balériaux D, Roger T, David P, Rodesch G (2000) Intracranial Aneurysms: Detection with Gadolinium-enhanced Dynamic Three-dimensional MR Angiography—Initial Results. *Radiology* 216:39–46
  131. Mocco J, Brown RD, Torner JC, Capuano AW, Fargen KM, Raghavan ML, Piepgras DG, Meissner I, Iii JH, on behalf of the International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators (2018) Aneurysm Morphology and Prediction of Rupture: An International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Analysis. *Neurosurgery* 82:491–496
  132. Molyneux A (2002) International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *The Lancet* 360:1267–1274

133. Molyneux AJ, Kerr RS, Yu L-M, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, Sandercock P (2005) 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. *The Lancet* 366:809–817
134. Molyneux AJ, Kerr RS, Birks J, Ramzi N, Yarnold J, Sneade M, Rischmiller J (2009) Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death, or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): long-term follow-up. *Lancet Neurol* 8:427–433
135. Molyneux AJ, Birks J, Clarke A, Sneade M, Kerr RSC (2015) 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). *The Lancet* 385:691–697
136. Moret J, Pierot L, Boulin A (1994) Remodelling of the arterial wall of the parent vessel in the endovascular treatment of intracranial aneurysms. *Neuroradiology* 36:S83
137. Mühl-Benninghaus R, Abboud R, Ding A, Krajewski S, Simgen A, Tomori T, Bomberg H, Yilmaz U, Brochhausen C, Reith W, Cattaneo G (2019) Preclinical Evaluation of the Accero Stent: Flow Remodelling Effect on Aneurysm, Vessel Reaction and Side Branch Patency. *Cardiovasc Intervent Radiol* 42:1786–1794
138. Mühl-Benninghaus R, Haußmann A, Simgen A, Tomori T, Reith W, Yilmaz U (2019) Transient in-stent stenosis: a common finding after flow diverter implantation. *J NeuroInterventional Surg* 11:196–199
139. Mühl-Benninghaus R (2020) Beschichtungen zur Vermeidung der doppelten Thrombozytenaggregation. *Radiol* 60:317–320
140. Murayama Y, Viñuela F, Tateshima S, Gonzalez NR, Song JK, Mahdavi H, Iruela-Arispe L (2002) Cellular Responses of Bioabsorbable Polymeric Material and Guglielmi Detachable Coil in Experimental Aneurysms. *Stroke* 33:1120–1128
141. Mut F, Raschi M, Scrivano E, Bleise C, Chudyk J, Ceratto R, Lylyk P, Cebal JR (2015) Association between hemodynamic conditions and occlusion times after flow diversion in cerebral aneurysms. *J NeuroInterventional Surg* 7:286–290
142. Naidech AM, Janjua N, Kreiter KT, Ostapkovich ND, Fitzsimmons B-F, Parra A, Commichau C, Connolly ES, Mayer SA (2005) Predictors and Impact of Aneurysm Rebleeding After Subarachnoid Hemorrhage. *Arch Neurol* 62:410
143. Nelson SR, deSouza NM, Allison DJ (2000) Endovascular Stents and Stent-Grafts: Is Heparin Coating Desirable? *Cardiovasc Intervent Radiol* 23:252–255
144. Neumann-Haefelin T (2011) Das inzidentelle Aneurysma: Wann behandeln – wann abwarten? *12:148–151*

145. Ogawa T, Inugami A, Fujita H, Hatazawa J, Shimosegawa E, Noguchi K, Okudera T, Kanno I, Uemura K, Suzuki A (1995) MR diagnosis of subacute and chronic subarachnoid hemorrhage: comparison with CT. *Am J Roentgenol* 165:1257–1262
146. Ohtake M, Tateishi K, Ikegaya N, Iwata J, Yamanaka S, Murata H (2017) Initial Treatment Strategy for Intracranial Mycotic Aneurysms: 2 Case Reports and Literature Review. *World Neurosurg* 106:1051.e9-1051.e16
147. Osborn AG, Hedlund GL, Salzman KL, Siebert E, Liebig T, Herausgeber (2019) *Osborn's Brain: Bildgebung, Pathologie und Anatomie*. 2. Auflage edition. Elsevier, München
148. Osler W (1885) The Gulstonian Lectures, on Malignant Endocarditis. *BMJ* 1:577–579
149. Park S-H, Yim M-B, Lee C-Y, Kim E, Son E-I (2008) Intracranial Fusiform Aneurysms: It's Pathogenesis, Clinical Characteristics and Managements. *J Korean Neurosurg Soc* 44:116
150. Pepin M, Schwarze U, Superti-Furga A, Byers PH (2000) Clinical and Genetic Features of Ehlers–Danlos Syndrome Type IV, the Vascular Type. *N Engl J Med* 342:673–680
151. Petrov A, Rentsenkhuu G, Nota B, Ganzorig E, Regzengombo B, Jagusch S, Henkes E, Henkes H (2021) Initial experience with the novel p64MW HPC flow diverter from a cohort study in unruptured anterior circulation aneurysms under dual antiplatelet medication. *Interv Neuroradiol* 27:42–50
152. Pierot L, Spelle L, Leclerc X, Cognard C, Bonafé A, Moret J (2009) Endovascular Treatment of Unruptured Intracranial Aneurysms: Comparison of Safety of Remodeling Technique and Standard Treatment with Coils. *Radiology* 251:846–855
153. Pierot L, Biondi A (2016) Endovascular techniques for the management of wide-neck intracranial bifurcation aneurysms: A critical review of the literature. *J Neuroradiol* 43:167–175
154. Pierot L, Costalat V, Moret J, Szikora I, Klisch J, Herbreteau D, Holtmannspötter M, Weber W, Januel A-C, Liebig T, Sychra V, Strasilla C, Cognard C, Bonafé A, Molyneux A, Byrne JV, Spelle L (2016) Safety and efficacy of aneurysm treatment with WEB: results of the WEBCAST study. *J Neurosurg* 124:1250–1256
155. Pierot L, Lamin S, Barreau X, Berlis A, Ciceri E, Cohen JE, Costalat V, Eker OF, Henkes H, Holtmannspötter M, Januel A-C, Keston P, Klisch J, Psychogios M-N, Valvassori L, Cognard C, Spelle L (2022) Coating (Coating to Optimize Aneurysm Treatment in the New Flow Diverter Generation) study. The first randomized controlled trial evaluating a coated flow diverter (p64 MW HPC): study design. *J NeuroInterventional Surg* neurintsurg-2022-018969
156. Pötting M, Biondi A, Sourour N, Mounayer C, Jaworski M, Mangiafico S, Andersson T, Söderman M, Goffette P, Anxionnat R, Blanc R (2018) The LUNA aneurysm

- embolization system for intracranial aneurysm treatment: short-term, mid-term and long-term clinical and angiographic results. *J NeuroInterventional Surg* 10:e34–e34
157. Portanova A, Hakakian N, Mikulis DJ, Virmani R, Abdalla WMA, Wasserman BA (2013) Intracranial Vasa Vasorum: Insights and Implications for Imaging. *Radiology* 267:667–679
  158. Rao VM, Parker L, Levin DC, Sunshine J, Bushee G (2001) Use trends and geographic variation in neuroimaging: nationwide medicare data for 1993 and 1998. *AJNR Am J Neuroradiol* 22:1643–1649
  159. Ravindran K, Salem MM, Alturki AY, Thomas AJ, Ogilvy CS, Moore JM (2019) Endothelialization following Flow Diversion for Intracranial Aneurysms: A Systematic Review. *Am J Neuroradiol* 40:295–301
  160. Redekop G, TerBrugge K, Montanera W, Willinsky R (1998) Arterial aneurysms associated with cerebral arteriovenous malformations: classification, incidence, and risk of hemorrhage. *J Neurosurg* 89:539–546
  161. Reith W (2011) Endovaskuläre Therapieoptionen der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung. *Radiol* 51:113–119
  162. Rice H, Martínez Galdámez M, Holtmannspötter M, Spelle L, Lagios K, Ruggiero M, Vega P, Sonwalkar H, Chapot R, Lamin S (2020) Periprocedural to 1-year safety and efficacy outcomes with the Pipeline Embolization Device with Shield technology for intracranial aneurysms: a prospective, post-market, multi-center study. *J NeuroInterventional Surg* 12:1107–1112
  163. Rinkel GJ, Algra A (2011) Long-term outcomes of patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet Neurol* 10:349–356
  164. Roffler S, Maag S, Lemmenmaier E (2020) Mykotisches Aortenaneurysma im Rahmen einer Salmonellenenteritis. *Swiss Med Forum – Schweiz Med-Forum*
  165. Roth C, Struffert T, Grunwald IQ, Romeike BFM, Krick C, Papanagiotou P, Krampe P, Reith W (2008) Long-term results with Matrix coils vs. GDC: an angiographic and histopathological comparison. *Neuroradiology* 50:693–699
  166. Roumia S (2020) Woven EndoBridge (WEB) als intrasakuläre Methode des Aneurysmaverschlusses. *Radiol* 60:310–316
  167. Saber H, Kherallah RY, Hadied MO, Kazemlou S, Chamiraju P, Narayanan S (2019) Antiplatelet therapy and the risk of ischemic and hemorrhagic complications associated with Pipeline embolization of cerebral aneurysms: a systematic review and pooled analysis. *J NeuroInterventional Surg* 11:362–366
  168. Sadasivan C, Lieber BB (2009) Numerical Investigation of Coil Configurations That Provide Ultrahigh Packing Density of Saccular Aneurysms. *J Med Devices* 3:041005
  169. Sasaki O, Ogawa H, Koike T, Koizumi T, Tanaka R (1991) A clinicopathological study

- of dissecting aneurysms of the intracranial vertebral artery. *J Neurosurg* 75:874–882
170. Schertz M, Mehdaoui H, Hamlat A, Piotin M, Banydeen R, Mejdoubi M (2016) Incidence and Mortality of Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage in Martinique. *PLOS ONE* 11:e0155945
  171. Schievink WI (1997) Intracranial Aneurysms. *N Engl J Med* 336:28–40
  172. Schievink WI, Riedinger M, Maya MM (2005) Frequency of incidental intracranial aneurysms in neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet A* 134A:45–48
  173. Scott RB, Eccles F, Molyneux AJ, Kerr RSC, Rothwell PM, Carpenter K (2010) Improved Cognitive Outcomes With Endovascular Coiling of Ruptured Intracranial Aneurysms: Neuropsychological Outcomes From the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *Stroke* 41:1743–1747
  174. Seward CJ, Dumont TM, Levy EI (2015) Endovascular therapy of extracranial carotid artery pseudoaneurysms: case series and literature review. *J NeuroInterventional Surg* 7:682–689
  175. Siebner HR, Gräfin von Einsiedel H, Wilhelm T, Auer C, Conrad B (1999) Die“Häm”-Sequenz (T2\*- gewichtete Gradienten-Echo- Magnetresonanztomographie) Stellenwert in der Differentialdiagnose spontaner intrazerebraler Blutungen. *Springer Verl* 70:714–722
  176. Simgen A (2020) Einsatz von Flow-Divertern zur Behandlung intrakranieller Aneurysmen. *Radiol* 60:303–309
  177. Sørensen P, Andersen BB, Astrup J (1992) [Warning bleedings prior to subarachnoid hemorrhage from intracranial, sacculate aneurysms. A consecutive, prospective study]. *Ugeskr Laeger* 154:1027–1032
  178. Spelle L, Piotin M, Mounayer C, Moret J (2006) Saccular Intracranial Aneurysms: Endovascular Treatment—Devices, Techniques and Strategies, Management of Complications, Results. *Neuroimaging Clin N Am* 16:413–451
  179. Spetzler RF, McDougall CG, Albuquerque FC, Zabramski JM, Hills NK, Partovi S, Nakaji P, Wallace RC (2013) The Barrow Ruptured Aneurysm Trial: 3-year results: Clinical article. *J Neurosurg* 119:146–157
  180. Spetzler RF, McDougall CG, Zabramski JM, Albuquerque FC, Hills NK, Russin JJ, Partovi S, Nakaji P, Wallace RC (2015) The Barrow Ruptured Aneurysm Trial: 6-year results. *J Neurosurg* 123:609–617
  181. Spetzler RF, McDougall CG, Zabramski JM, Albuquerque FC, Hills NK, Nakaji P, Karis JP, Wallace RC (2020) Ten-year analysis of saccular aneurysms in the Barrow Ruptured Aneurysm Trial. *J Neurosurg* 132:771–776
  182. Stehbens WE (1959) Medial defects of the cerebral arteries of man. *J Pathol Bacteriol* 78:179–185

183. Stehbens WE (1963) ANEURYSMS AND ANATOMICAL VARIATION OF CEREBRAL ARTERIES. *Arch Pathol* 75:45–64
184. Stehbens WE (1963) Histopathology of Cerebral Aneurysms. *Arch Neurol* 8:272–285
185. Stehbens WE (1972) Pathology of the cerebral blood vessels. C. V. Mosby, Saint Louis
186. Stehbens WE, Delahunt B, Hilless AD (1989) Early berry aneurysm formation in marfan's syndrome. *Surg Neurol* 31:200–202
187. Steiner T, Juvela S, Unterberg A, Jung C, Forsting M, Rinkel G (2013) European Stroke Organization Guidelines for the Management of Intracranial Aneurysms and Subarachnoid Haemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 35:93–112
188. Su YS, Ali MS, Pukenas BA, Favilla CG, Zanaty M, Hasan DM, Kung DK (2020) Novel Treatment of Cerebral Vasospasm Using Solitaire Stent Retriever-Assisted Angioplasty: Case Series. *World Neurosurg* 135:e657–e663
189. Svendsen E, Tindall AR (2009) RAISED BLOOD PRESSURE AND ENDOTHELIAL CELL INJURY IN RABBIT AORTA. *Acta Pathol Microbiol Scand [A]* 89A:325–334
190. Tanaka M, Motomura T, Kawada M, Anzai T, Yuu Kasori, Shiroya T, Shimura K, Onishi M, Akira Mochizuki (2000) Blood compatible aspects of poly(2-methoxyethylacrylate) (PMEA)—relationship between protein adsorption and platelet adhesion on PMEA surface. *Biomaterials* 21:1471–1481
191. Tanaka M, Mochizuki A, Ishii N, Motomura T, Hatakeyama T (2002) Study of Blood Compatibility with Poly(2-methoxyethyl acrylate). Relationship between Water Structure and Platelet Compatibility in Poly(2-methoxyethylacrylate- co -2-hydroxyethylmethacrylate). *Biomacromolecules* 3:36–41
192. Tanaka M, Sato K, Kitakami E, Kobayashi S, Hoshiba T, Fukushima K (2015) Design of biocompatible and biodegradable polymers based on intermediate water concept. *Polym J* 47:114–121
193. Tang C, Zhang T-S, Zhou L-F (2014) Risk Factors for Rebleeding of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Meta-Analysis. *PLoS ONE* 9:e99536
194. Tang P-H, Hui F, Sitoh Y-Y (2007) Intracranial aneurysm detection with 3T magnetic resonance angiography. *Ann Acad Med Singapore* 36:388–393
195. The Participants in the International Multi-disciplinary Consensus Conference on the Critical Care Management of Subarachnoid Hemorrhage, Starke RM, Connolly ES (2011) Rebleeding After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care* 15:241
196. Touzé R, Gravellier B, Rolla-Bigliani C, Touitou V, Shotar E, Lenck S, Boch A-L, Degos V, Sourour N-A, Clarençon F (2019) Occlusion Rate and Visual Complications With Flow-Diverter Stent Placed Across the Ophthalmic Artery's Origin for Carotid-Ophthalmic Aneurysms: A Meta-Analysis. *Neurosurgery* nyz202

197. Trivelato FP, Wajnberg E, Rezende MTS, Uihôa AC, Piske RL, Abud TG, de Castro-Afonso LH, Abath CGC, Nakiri GS, Araújo JFS, Silva JLJ, Tosello RT, Vanzin JR, Manzato LB, Baccin CE, da Mota BAA, Abud DG (2020) Safety and Effectiveness of the Pipeline Flex Embolization Device With Shield Technology for the Treatment of Intracranial Aneurysms: Midterm Results From a Multicenter Study. *Neurosurgery* 87:104–111
198. Tsianaka E, Al-Shawish A, Potapov A, Fountas K, Spyrou M, Konovalov N (2019) Clipping versus coiling in posterior circulation intracranial aneurysms: a meta-analysis. *Chin Neurosurg J* 5:16
199. van Gijn J, Rinkel GJE (2001) Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain* 124:249–278
200. van Rooij WJ, Sluzewski M, Peluso J (2014) In Memoriam: The Matrix Coil. *Am J Neuroradiol* 35:827–828
201. Vlak MH, Algra A, Brandenburg R, Rinkel GJ (2011) Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 10:626–636
202. Wakhloo AK, Gounis MJ, Sandhu JS, Akkawi N, Schenck AE, Linfante I (2007) Complex-Shaped Platinum Coils for Brain Aneurysms: Higher Packing Density, Improved Biomechanical Stability, and Midterm Angiographic Outcome. *Am J Neuroradiol* 28:1395–1400
203. Weisbroth SH, Flatt RE, Kraus AL (2013) *The biology of the laboratory rabbit*. Elsevier Science, Burlington
204. Whelan DM (2000) Biocompatibility of phosphorylcholine coated stents in normal porcine coronary arteries. *Heart* 83:338–345
205. Whitfield PC, Kirkpatrick P (2001) Timing of surgery for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*
206. Wiebers DO (2003) Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *The Lancet* 362:103–110
207. Wiebers DO, Piepgras DG, Meyer FB, Kallmes DF, Meissner I, Atkinson JLD, Link MJ, Brown RD (2004) Pathogenesis, Natural History, and Treatment of Unruptured Intracranial Aneurysms. *Mayo Clin Proc* 79:1572–1583
208. Xianli L, Zhongxue W (2012) Stent-jail technique in endovascular treatment of wide-necked aneurys. *Turk Neurosurg*
209. Yanamadala V, Sheth SA, Walcott BP, Buchbinder BR, Buckley D, Ogilvy CS (2013) Non-contrast 3D time-of-flight magnetic resonance angiography for visualization of intracranial aneurysms in patients with absolute contraindications to CT or MRI contrast. *J Clin Neurosci* 20:1122–1126

210. Yang ZL, Ni QQ, Schoepf UJ, De Cecco CN, Lin H, Duguay TM, Zhou CS, Zhao YE, Lu GM, Zhang LJ (2017) Small Intracranial Aneurysms: Diagnostic Accuracy of CT Angiography. *Radiology* 285:941–952
211. Yonaha H, Hyodo A, Inaji T, Ito K, Kushi S, Tsuchida K, Saito A, Sugimoto K, Yoshii Y (2006) Thromboembolic Events Associated with Coil Protrusion into Parent Arteries after GDC Treatment. *Interv Neuroradiol* 12:105–111
212. Yong-Zhong G, August H, Alphen M van (1990) Pathogenesis and histopathology of saccular aneurysms: review of the literature. *Neurol Res* 12:249–255
213. Zamani A (1997) MRA of intracranial aneurysms. *Clin Neurosci N Y N* 4:123–129
214. Zanyaty M, Chalouhi N, Starke RM, Tjoumakaris S, Gonzalez LF, Hasan D, Rosenwasser R, Jabbour P (2013) Endovascular Treatment of Cerebral Mycotic Aneurysm: A Review of the Literature and Single Center Experience. *BioMed Res Int* 2013:1–8
215. Zanyaty M, Daou B, Chalouhi N, Starke RM, Jabbour P, Hasan D (2016) Evidence That a Subset of Aneurysms Less Than 7 mm Warrant Treatment. *J Am Heart Assoc* 5:
216. Zhao B, Yin R, Lanzino G, Kallmes DF, Cloft HJ, Brinjikji W (2016) Endovascular Coiling of Wide-Neck and Wide-Neck Bifurcation Aneurysms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Neuroradiol* 37:1700–1705
217. Zhou G, Su M, Yin Y-L, Li M-H (2017) Complications associated with the use of flow-diverting devices for cerebral aneurysms: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Focus* 42:E17



## 8 Publikationsliste

### 8.1 Publikationsnachweis für diese Arbeit

Teile dieser Arbeit wurden in folgender Fachzeitschrift publiziert: CardioVascular and Interventional Radiology (CVIR).

#### **Vascular Response on a Novel Fibrin-Based Coated Flow Diverter**

Ruben Mühl-Benninghaus, Frederik Fries, Mara Kießling, Toshiki Tomori, Stefanie Krajewski, Andreas Simgen, Sabina Bauer, Natascha Hey, Eduard Brynda, Johanka Taborska, Tomáš, Wolfgang Reith, Giorgio Cattaneo & Christoph Brochhausen, Cardiovasc Intervent Radiol. 2021 Dec 16. PMID: 34913987. DOI: 10.1007/s00270-021-03007-9

#### **Teile dieser Arbeit wurden auf folgenden Kongressen vorgestellt:**

Congress Neuroradiology Val-d'Isère 2020, *in vitro* evaluation of a new coating technology for vessel healing in flow diversion, R. Mühl-Benninghaus, S. Krajewski, H.-P. Wendel, D. Klopp, S. Bauer, G. Cattaneo

20 Jahre Neuroradiologie Reith in Homburg 2020, *in vivo* evaluation of a new coating technology for vessel healing in flow diversion, R. Mühl-Benninghaus, T. Tomori, A. Simgen, F. Fries, W. Reith

IV. Stryker Stroke Symposium 2022, "Neue Generation – Flow Diverter" Oberflächenmodifikationen für Flow Diverter, Frederik Fries

### 8.2 Weitere Co- und Erstautorschaften

#### **Accuracy of optical coherence tomography imaging in assessing aneurysmal remnants after flow diversion**

Frederik Fries, Alexander Maßmann, Toshiki Tomori, Umut Yilmaz, Michael Kettner, Andreas Simgen, Giorgio Cattaneo, Gudrun Wagenpfeil, Wolfgang Reith, Ruben Mühl-Benninghaus, J Neurointerv Surg. 2020 Dec;12(12):1242-1246. DOI: 10.1136/neurintsurg-2020-016129 Epub 2020 Jun 2. PMID: 32487765

#### **Treatment of experimental aneurysms with a GPX embolic agent prototype: preliminary angiographic and histological results**

Frederik Fries, Toshiki Tomori, Walter J Schulz-Schaeffer, Joshua Jones, Umut Yilmaz, Michael Kettner, Andreas Simgen, Wolfgang Reith, Ruben Mühl-Benninghaus, J Neurointerv Surg. 2021 May 4; DOI: 10.1136/neurintsurg-2021-017308 PMID: 33947771

### **Cervical CUP-Syndrome**

Frederik Fries

Der Radiologe. 2020 Nov;60(11):1047-1051. DOI: 10.1007/s00117-020-00752-9 PMID: 33025132

### **New approaches to embolization of aneurysms (liquid embolic agents)**

Frederik Fries

Der Radiologe. 2020 Apr;60(4):325-328. DOI: 10.1007/s00117-020-00668-4 PMID: 32157321

## **Danksagung**

Wie jede wissenschaftliche Arbeit ist auch die Vorliegende nicht das alleinige Werk einer einzelnen Person. Ich möchte mich herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Wolfgang Reith bedanken. Vielen Dank für die Überlassung des Themas sowie Ihre stetige Hilfe und Anregungen.

Besonderer Dank gilt meinem Betreuer Priv.-Doz. Dr. Ruben Mühl-Benninghaus. Vielen Dank für die großartige Einführung in das wissenschaftliche Arbeiten, die Hilfe beim Erlernen der operativen und interventionellen Techniken, die Geduld und die zahlreichen kritischen Diskussionen und Hilfestellungen. Ich kann mich glücklich schätzen, so eine hervorragende Betreuung erhalten zu haben.

Ebenfalls danken möchte ich M.D. Ph.D. Tomori Toshiki und Priv.-Doz. Dr. Andreas Simgen für die stetige Unterstützung und die Hilfe beim Erwerb der operativen Grundfertigkeiten.

Ich möchte mich auch bei Priv.-Doz. Dr. med. Umut Yilmaz für die vielen anregenden Diskussionen und zielgerichteten Tipps zur Anfertigung meiner Dissertation bedanken.

Weiterer Dank gilt auch den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Klinik für Neuroradiologie für die gute Zusammenarbeit und Arbeitsatmosphäre.

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

Mein Dank geht auch an Prof. Dr. Christoph Brochhausen-Delius für die Hilfe bei der Begutachtung der histologischen Präparate.

Danken möchte ich außerdem Herrn Prof. Dr. med. Michael D. Menger, Herrn Prof. Dr. med. Matthias Laschke, Frau Dr. vet. Med. Monika Frings, Frau Dr. med. vet. Christina Körbel sowie dem gesamten Team der experimentellen Chirurgie für die freundliche Unterstützung.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mich immer in jeder Hinsicht unterstützt haben und stets an meiner Seite waren.

Abschließend geht mein Dank an meine Frau für die bedingungslose Unterstützung, Geduld und Fürsorge. Sie hat mir in schwierigen Zeiten immer zur Seite gestanden und mich immer wieder aufs Neue bei der Anfertigung und Vollendung meiner Dissertation motiviert.

*Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.*

