

Aus der Fachrichtung 4.13 – Radiologie

Abteilung für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie

Fachbereich 4 (Klinische Medizin)

Der Universität des Saarlandes Homburg / Saar

**Erste Applikation eines neuen ePTFE-gecoverten
Stents zur Behandlung von Aneurysmen im
tierexperimentellen Modell**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der medizinischen Fakultät

der Universität des Saarlandes

2009

vorgelegt von Anna Luisa Kühn

geboren am 16.12.1984

in Freiburg/Breisgau

Inhaltsverzeichnis

Abstrakt (Deutsch)	IX
Abstract (English)	XI
1 Zusammenfassung	1
1.1 Deutsch.....	1
1.2 Englisch.....	6
2 Fragestellung und Zielsetzung	10
3 Einleitung	12
3.1 Inzidenz und Erscheinungsformen der Subarachnoidalblutung.....	12
3.1.1 Klinik der Subarachnoidalblutung.....	15
3.1.2 Diagnosestellung.....	16
3.1.3 Bildgebung.....	16
3.1.3.1 Computertomographie und CT-Angiographie.....	16
3.1.3.2 Magnetresonanztomographie und MR-Angiographie.....	18
3.1.3.3 Digitale Subtraktionsangiographie.....	20
3.1.4 Therapiemöglichkeiten nach Subarachnoidalblutung.....	21
3.1.5 Komplikationen nach Subarachnoidalblutung.....	22
3.2 Intrakranielle Aneurysmen.....	24
3.2.1 Prädilektionsstellen und Morphologie.....	25
3.2.2 Prädisponierende Faktoren.....	27
3.2.3 Paralytische Aneurysmen.....	29

3.2.4	Aneurysmawachstumsmodelle.....	30
3.3	Endovaskuläre Aneurysmathherapie.....	32
3.3.1	Geschichte.....	32
3.3.2	Verfahren und Technik.....	32
3.3.2.1	Platinspiralen (Coils).....	32
3.3.2.2	Stents zur Aneurysmathherapie.....	35
3.3.2.3	Ummantelte Stents (covered stents).....	38
3.3.2.3.1	Flow Diverter.....	38
3.3.2.4	Technik der Stentimplantation mit anschließendem Coiling	42
3.3.3	Kontraindikationen endovaskulärer Aneurysmathherapie.....	43
3.4	Chirurgische Aneurysmathherapie.....	43
3.5	Verlaufskontrollen.....	44
3.6	Kombinierte Therapie.....	45
3.7	Antikoagulation.....	47
3.8	Komplikationen der endovaskulären Therapie.....	51
3.9	Endovaskuläre versus chirurgische Aneurysmathherapie.....	52
4	Material und Methode.....	56
4.1	Die Entwicklung des Modells.....	57
4.2	Endovaskuläres Material.....	58
4.3	Tierexperimenteller Teil.....	62
4.3.1	Tiere.....	62
4.3.2	Tiernarkose.....	62

4.3.3	Aneurysmainduktion.....	63
4.3.4	Aneurysmaembolisation.....	64
4.3.5	Nachkontrolle.....	68
4.3.6	Antikoagulation der Tiere.....	70
4.3.7	Opferung der Tiere und Gewinnung der Präparate.....	70
4.3.8	Histologische Aufarbeitung.....	71
5	Ergebnisse.....	72
5.1.	Aneurysmagröße.....	72
5.2.	Bewertung des Stents.....	73
5.3.	Histologische Ergebnisse.....	77
5.4.	Ergebnisse der Tiere im Einzelnen.....	81
5.5.	Zusammenfassung der Ergebnisse und Bilanz.....	86
6	Diskussion.....	88
7	Literatur.....	100
8	Danksagung.....	108
9	Lebenslauf.....	109
10	Publikationen.....	112

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
ACC	Arteria carotis communis
ACI	Arteria carotis interna
ACT	Activated Clotting Time
ADP	Adenosin-Diphosphat
ADPKD	autosomal dominant vererbte polyzystische Nieren
AICA	Arteria cerebelli inferior anterior
ASS	Acetylsalicylsäure
AVS	Asymmetric Vascular Stent
BMS	Bare Metal Stent
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
CCA	Common Carotid Artery
CCT	craniale Computertomographie
CE	Communauté Européennes (Europäische Gemeinschaften)
CE-MRA	Contrast Enhanced MRA
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
CTA	CT-Angiographie
3D	dreidimensional
DES	Drug Eluting Stent

DSA	digitale Subtraktionsangiographie
DWI	Double Weighted Imaging
ePTFE	expanded Polytetrafluoroethylene
et al.	et alteri
F	French
FDA	Food and Drug Administration
FLAIR	Fast Fluid Attenuated Inversion Recovery
g	Gramm
GCS	Glasgow Coma Scale
GDC	Guglielmi-Detachable Coils
h	Stunde
HU	Hounsfield Units
i.a.	intraarteriell
ICA	Arteria cerebri media
ID	Innendurchmesser
IE	Internationale Einheit
ISAT	International Subarachnoid Aneurysm Trial
ISUIA	International Study of Unrupted Intracranial Aneurysms
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
li	links
M.	Musculus
MCA	Arteria cerebri media

mg	Milligramm
min	Minuten
ml	Milliliter
ml/h	Milliliter pro Stunde
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MRA	Magnetresonanzangiographie
mRS	modified Ranking Scale
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
NaCl	Natriumchlorid
NEC™	Neuro Embolization Cover
µm	Mikrometer
Op	Operation
PBS	Phosphat-gepufferte Salzlösung
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
PED	Pipeline Embolization Device
re	rechts
SAB	Subarachnoidalblutung
SAH	Subarachnoid haemorrhage
s.c.	subkutan
sog.	so genannt
Tab.	Tabelle
TOF-MRA	Time-of-flight MRA

TVT	tiefe Beinvenenthrombose
U	Unit
u.a.	unter anderem
V.	Vena
v. a.	vor allem
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil
z.Z.	zur Zeit

Erste Applikation eines neuen ePTFE-gecoverten Stents zur Behandlung von Aneurysmen im tierexperimentellen Modell

Abstrakt Deutsch

Zielsetzung

Ziel der Arbeit war die Evaluierung eines neuen ballonexpandierbaren, mit einer ePTFE-Membran beschichteten Stents hinsichtlich angiographischer und histologischer Aneurysmaokklusion im tierexperimentellen Modell. Sichtbarkeit, Stentplatzierung, Navigation, Flexibilität und Intimaproliferation wurden ebenso bewertet.

Material und Methode

Es wurden acht Aneurysmen in New Zealand White Hasen experimentell induziert. Eine digitale Subtraktionsangiographie (DSA) wurde direkt nach Stentimplantation sowie fünf und 10 Minuten danach durchgeführt. Vier und acht Wochen nach Stenteinbringung wurde eine intraarterielle DSA-Kontrolle durchgeführt. Die Tiere wurden daraufhin geopfert und die Aneurysmen histologisch untersucht. Alle Tiere erhielten eine doppelte Antikoagulationstherapie mit Aspirin® und Plavix® mindestens zwei Tage vor Intervention bis zur Opferrung.

Ergebnisse

Die radiologischen Marker waren eindeutig sichtbar. Obwohl sich alle Stents problemlos in die A. subclavia navigieren ließen, kam es in vier Fällen zu einer Gefäßbegradigung aufgrund der eingeschränkten Flexibilität des Stents. Eine gute Stentplatzierung gelang nur in zwei Fällen. Im Verlauf ließ sich jedoch angiographisch und histologisch eine Okklusion von fünf Aneurysmen verzeichnen. Es kam nie zu einer Stentwanderung sowie zu keiner relevanten Intimahyperplasie.

Trotz doppelter Antikoagulationstherapie ereignete sich eine partielle „in-stent“-Thrombose, die intraoperativ behandelt wurde.

Diskussion

Aufgrund der relativen Steifigkeit des Stents ist die genaue Platzierung gerade in kurvigen Gefäßabschnitten eine Herausforderung. Die Stentpositionierung wurde wahrscheinlich noch durch die mögliche Bewegung der Gefäße erschwert, da diese in nächster Nähe zum Herzen des Tieres verlaufen. Nachfolgende Studien sollten untersuchen, ob eine verbleibende Restperfusion des Aneurysmas auch ohne weitere endovaskuläre Behandlungen zu einer Embolisation führt. Die Antikoagulation bleibt ein wichtiger Aspekt der Aneurysmathherapie mit Stents.

Schlussfolgerung

Der Trend zur Ausschaltung des Aneurysmas von der Blutzirkulation scheint eine vielversprechende Methode zukünftiger endovaskulärer Therapien zu sein. Das NEC Device zeigt ein gutes Potential in weiteren Entwicklungen eine effiziente Aneurysmabehandlung zu ermöglichen.

First application of a new ePTFE-covered stent for aneurysm treatment in an experimental animal model

Abstract English

Objective

To test a novel balloon expandable stent covered with an ePTFE membrane (NEC™, NFocus Neuromedical, Palo Alto, California, USA) regarding angiographic and histologic aneurysm occlusion. Radiopacity, stent placement, navigation, flexibility, and intima proliferation were also evaluated.

Methods

Eight aneurysms were experimentally induced in New Zealand White Rabbits. DSA was performed directly after stent placement and after five and ten minutes. Four and eight weeks after stent placement, an intra-arterial DSA control was performed. The animals were then sacrificed and the aneurysms histologically evaluated. All animals received dual antiplatelet therapy at least two days before intervention and until sacrifice.

Results

The radiopaque markers were clearly visible. Although all the stents were easily navigated into the subclavian artery, the limited flexibility of the stent resulted in straightening of the vessel in four cases. As a result, appropriate stent placement was achieved and acutely confirmed in only two cases. However at sacrifice, angiographic and histologic occlusion was noted at follow up in five aneurysms. No stent migration or relevant intima hyperplasia was seen. In one case, despite dual antiplatelet therapy, a partial in-stent thrombosis was observed, and was resolved intraoperatively.

Discussion

In tortuous anatomy, the relative stiffness of the stent makes exact stent placement challenging. This may have been exacerbated by the movement of the vessels due to proximity to the heart in this model. Future studies should evaluate whether existing residual flow into an aneurysm lumen might lead to embolization itself without any additional treatment. Anticoagulation remains a very important part of aneurysm treatment with stents.

Conclusion

The trend towards aneurysm occlusion by excluding it from the blood circulation seems a promising method in future endovascular therapy. The NEC device shows good potential to be more efficient in further developments.

1 Zusammenfassung

1.1. Deutsch

Die Subarachnoidalblutung stellt eine lebensbedrohliche Erkrankung mit hoher Morbidität und Mortalität dar. Hauptursache der Subarachnoidalblutung ist ein rupturiertes intrakranielles Aneurysma. In den letzten Jahren hat sich neben der neurochirurgischen Versorgung der Aneurysmen durch Clipping die endovaskuläre Therapie als minimal invasive Versorgung etabliert. Hierbei wird das Aneurysma mit elektrolytisch ablösbaren Coils (Platinspiralen) versorgt. Gerade bei breitbasigen Aneurysmen bestehen hier jedoch Limitationen. So wird versucht mit Hilfe von Stents das Herausrutschen von Platinspiralen aus dem breitbasigen Aneurysma zu verhindern. Häufig ist es aber nicht möglich nach Stentplatzierung ein Coiling des Aneurysmas vorzunehmen. Wünschenswert wäre die primäre Versorgung des Aneurysmas mittels eines gecoverten oder engmaschigen Stents, was eine sofortige Thrombosierung des Aneurysmas bewirken würde. Ziel dieser Arbeit war es nun einen solchen beschichteten Stent (Neuro Embolization Cover, NEC™, NFocus Neuromedical, Palo Alto, Kalifornien, USA) im tierexperimentellen Modell zu erproben. Hierzu wurde ein etabliertes Modell verwendet, bei dem Aneurysmen durch Einbringung von Elastase in die Arteria carotis communis induziert werden. Die folgende Arbeit untersucht die Möglichkeit und die Effizienz ein Aneurysma mittels eines beschichteten Stents direkt von der Blutzirkulation auszuschließen. Dabei wird sowohl die angiographische als auch histologische Verschlussrate des behandelten Aneurysmas evaluiert. Hierfür wurden bei acht New Zealand White Kaninchen am Abgang der rechten Arteria carotis communis Aneurysmen induziert. Das Gefäß wurde am Hals freipräpariert und kurz unterhalb der Karotisbifurkation ligiert. Der Abgang aus dem Truncus brachiocephalicus wurde durch einen retrograd zur Blutflussrichtung eingeführten 3-French Fogarty-Ballonkatheter okkludiert. Die Andauung der Gefäßwand erfolgte mittels 100 Einheiten Schweineelastase, die im verbliebenen Gefäßlumen für 20 Minuten einwirkte. Der Ballon wurde nach Ablauf der 20 Minuten wieder entblockt und vorsichtig aus dem Gefäß entfernt. Das behandelte Gefäß wurde circa einen Zentimeter oberhalb des Abgangs des Truncus

ligiert und die Wunde vernäht. Alle Tiere tolerierten den Eingriff aufgrund ihrer guten Kollateralversorgung über den Circulus arteriosus Willisii gut. Die experimentell induzierte Gefäßaussackung wurde nach vier Wochen schließlich über eine in die Femoralarterie eingebrachte Schleuse mit einem beschichteten Stent (NEC™) der Firma Nfocus Neuromedical therapiert. Die Kaninchen wurden mindestens zwei Tage vor dem geplanten Eingriff, bis zum Zeitpunkt der Präparatentnahme, täglich mit 50 Milligramm Acetylsalicylsäure und 20 Milligramm Clopidogrel, aufgelöst in 200 Milliliter Trinkwasser, antikoaguliert. Die Effizienz dieser Antikoagulation ist aus früheren tierexperimentellen Arbeiten bekannt. Nach acht Wochen wurde eine Abschlussangiographie durchgeführt und die Tiere anschließend der Euthanasie zugeführt. Es erfolgte die Präparation des stenttragenden Gefäßes mit Aneurysma. Die gewonnenen Präparate wurden histopathologisch aufgearbeitet und ausgewertet.

Insgesamt konnte in acht Kaninchen erfolgreich ein Aneurysma induziert werden. Alle Tiere tolerierten den Eingriff gut, keines verstarb frühzeitig. Die Größe der acht Aneurysmen betrug in der Breite im Mittel 3,61 Millimeter \pm 1,30 Millimeter einfache Standardabweichung und in der Höhe 7,41 Millimeter \pm 2,16 Millimeter. Alle induzierten Aneurysmen wurden mit einem Neurovascular Embolization Cover Device behandelt. Der Stenteinsatz gestaltete sich hinsichtlich der Navigation durch das Gefäßsystem problemlos. Das Zubringersystem ließ sich ohne Komplikationen durch die Gefäße manövrieren. Die Positionierung des gecoverten Stentbereiches über dem Aneurysmahals konnte durch die angebrachten Platinmarker radiologisch eindeutig ausgemacht werden. Alle Stents ließen sich gut expandieren. Gerade in kurvigen Bereichen wurde die Steifheit des Stents deutlich und es kam in vier Fällen zu einer Begradigung des Gefäßes. In drei Fällen kam es zu einer Stentfehlage. Nur bei einem Tier gelang direkt nach Stentimplantation die vollständige Okklusion des Aneurysmas. Obwohl sieben unserer acht Aneurysmen nach erfolgter Intervention noch einen reduzierten Einstrom in das Aneurysmalumen zeigten, konnte im Verlauf jedoch festgestellt werden, dass dieser in vier Fällen sistierte und zu einer kompletten Okklusion führte. Die histologische Untersuchung bestätigte in drei dieser vier Fällen die Ausbildung von organisiertem Thrombus innerhalb des Aneurysmasackes. Fraglich ist es, inwieweit ein verbleibender Bluteinstrom nach

erfolgter Aneurysmathherapie von alleine zu einer Embolisation führt, ohne die Notwendigkeit einer zusätzlichen Behandlung. Bei einem Tier konnte periprozedural die partielle Ausbildung eines Thrombus innerhalb des Stentlumens beobachtet werden, der sich jedoch nach intravenöser Gabe von 250 Internationaler Einheiten Heparin in den Verlauskontrollen nicht mehr nachweisen ließ. Es kam nie zu einer Stentwanderung sowie zu keiner relevanten Intimahyperplasie.

Die endovaskuläre Therapie gehört in der heutigen Zeit zu den Standardverfahren der Behandlung von intrakraniellen Aneurysmen. Bis vor wenigen Jahren war das chirurgische Clipping noch die einzig verfügbare Behandlungsmethode. Zu dieser Zeit gab es immer wieder Ansätze alternative endovaskuläre Therapien zu entwickeln, von denen man sich versprach, dass die Intervention den Patienten weniger belasten sollte als eine Operation. Einen raschen Einsatz vermehrter endovaskulärer Therapie bei Aneurysmen wurde auch durch die fortschreitende Entwicklung hinsichtlich Material und Methode erreicht. So verdeutlichen große Studien wie die ISUIA-Studie (International Study of Unrupted Intracranial Aneurysms) und die ISAT-Studie (International Subarachnoid Aneurysma Trial) die Effektivität und Effizienz dieser Behandlungsform und rücken die endovaskuläre Therapie weiter in die dominierende Position. Zur Behandlung intrakranieller Aneurysmen gibt es aktuell wenige Stents auf dem Markt. Je nach Aneurysmalokalisation und Konfiguration kann zwischen diesen Modellen gewählt werden. Die Entwicklung der Stents ist trotz vieler Marktprodukte noch immer erst am Anfang. Ein gecoverter Stent zur intrakraniellen Aneurysmathherapie ist derzeit noch nicht auf dem Markt. Bisherig entwickelte Stentsysteme sind aufgrund ihrer unzureichenden Flexibilität, fehlender Selbstexpansion und vor allem wegen fehlender Möglichkeit ihre Position bei Fehllage zu korrigieren und den Stent damit zu repositionieren, noch nicht zufrieden stellend.

Es wird nun ein neuer Ansatz in der Therapie von Aneurysmen durch endoluminale Gefäßrekonstruktion versucht und man entfernt sich von der Überlegung ein Aneurysma durch intrasakuläre Okklusion auszuschalten. Aufgrund der eingeschränkten Therapiemöglichkeit von fusiformen und extrem „wide-necked“ Aneurysmen durch Coilembolisation wurden endovaskuläre Stents (Flow diverter)

entwickelt. Einige Aneurysmen entstehen wahrscheinlich auf der Basis eines pathologischen Blutstromes und neue Devices versuchen genau an diesem Punkt anzusetzen und das Aneurysma von der Blutzirkulation zu eliminieren.

Die Verwendung künstlicher Materialien wie Dacron und Silikon in Stentgrafts führte zu einer starken Zellreaktion, resultierend in intraluminalen Stenosen und Thrombosen und zeigte, dass diese Stents für den intrakraniellen Einsatz nicht geeignet sind. Daneben zeigte der ballonexpandierbare, polytetrafluoroethylengecoverte Jostent Graft (Koronararterienstent, Jomed, Schweden) einen antiproliferativen Effekt durch Versiegelung der Gefäßwand von Koronararterien sowie auch peripherer Arterien. Aneurysmen an verschiedenen Segmenten der Arteria carotis interna konnten mit diesem Stent erfolgreich behandelt werden.

Das evaluierte Neurovascular Embolization Cover Device reiht sich in die Gruppe der Flow diverter ein. Nach Implantation eines Flow diverters führt die erzielte Blutstase zur Thrombusformation, eventuell sogar zur Ausbildung eines organisierten Thrombus und damit zu einem Verschluss des Aneurysmalumens. Ein Flow diverter ist in der Lage eine große Gefäßaussackung zu überdecken und den Bluteinstrom in diese Ausstülpung sofort zu unterbinden. Das Neurovascular Embolization Cover Device hat deutlich gefäßverformende Eigenschaften und erreicht vielleicht gerade deswegen einen höheren blutflussmanipulierenden Effekt. Die erhaltenen Ergebnisse sind vielversprechend, obwohl auch hier noch Verbesserungen notwendig sind. Die Stentplatzierung ist noch immer einer der kritischsten Aspekte der stentassistierten Aneurysmathherapie. Es ist unverzichtbar zu wissen, wie sich der Stent während der Einbringung in das Gefäß verhält. Ebenso wichtig ist, dass der Katheter flexibel genug ist, um den Stent sicher durch den Gefäßverlauf führen zu können und eine exakte Positionierung zu gewährleisten. Daneben wurde ersichtlich wie unverzichtbar eine adäquate Antikoagulationstherapie ist. Thrombembolische Ereignisse haben die höchste Morbidität und Mortalität bei der endovaskulären Aneurysmaversorgung zur Folge.

Der Trend zur Ausschaltung des Aneurysmas von der Blutzirkulation scheint eine vielversprechende Methode zukünftiger endovaskulärer Therapien zu sein. Das

NEC Device zeigt ein gutes Potential in weiteren Entwicklungen eine effiziente Aneurysmabehandlung zu ermöglichen.

1.2. Englisch

Subarachnoid haemorrhage is a life-threatening disease with high morbidity and mortality. The main cause of a subarachnoid haemorrhage is a ruptured intracranial aneurysm. During the last few years endovascular treatment of intracranial aneurysms was established as a possible minimal invasive alternative to the until then not surpassable neurosurgical therapy. The aneurysm is treated with electrolytically detachable coils, the use of which is limited for wide-necked aneurysms. They are treated by placing a stent additionally across the aneurysm neck in order to prevent coil protrusion into the vessel. Often it is not possible to coil an aneurysm after stent placement, so it would be preferable to treat the aneurysm with a covered or small-cell-designed stent, that would permit an immediate occlusion. The aim of the present study was to verify the possibility and the success of treating an aneurysm by implanting a covered stent to exclude the aneurysm from the blood circulation and to evaluate the occlusion rate of the treated aneurysm. Eight aneurysms were induced in eight New Zealand White Rabbits. The vessel was surgically exposed at the neck and the vessel was secured shortly after the carotid bifurcation. A 3-French Fogarty-balloon catheter was introduced in a retrograde fashion into the vessel lumen and placed within the brachiocephalic trunc in order to occlude it. After that 100 Units porcine elastase were injected over a microcatheter into the remaining vessel lumen and it was left for 20 minutes. The balloon was then deblocked, carefully removed and the vessel itself ligated one centimetre above its origin from the trunk. The wound was closed by using a running suture. Due to the good collateralization over the Circle of Willis all animals tolerated the procedure well. After four weeks a covered stent (Neuro Embolization Cover) developed by the Nfocus Neuromedical Company (Palo Alto, California, USA) was implanted to treat the experimental induced aneurysm. The animals were given anticoagulation with Aspirin® and Plavix® at least two days before treatment and until explantation. A last angiographic control was performed after eight weeks before sacrifice of the animals. The aneurysm was explanted and examined histopathologically.

All eight aneurysms were successfully induced. All eight animals tolerated the intervention well. Mean size of the aneurysms in diameter was 3,61 millimetre \pm 1,30 millimetre and 7,41 millimetre \pm 2,16 millimetre in height. All aneurysms were treated with the Neurovascular Embolization Cover device. Stent navigation through the vessels took place without any complication. Stent positioning, in order to cover the aneurysm neck with the covered stent portion, was facilitated by the clear visibility of the applicated radiosopic markers. All stents could be expanded without any problems. Three stent misplacements occurred. Only one out of eight aneurysms was occluded directly after stent placement. The other seven showed some reduction of inflow into the aneurysm at the time of treatment, which progressed to complete occlusion at follow up in four cases. Histological evaluation also showed in three of these four cases complete occlusion of the aneurysms with scar tissue formation. The question arises as to when and to what extent existing residual flow into an aneurysm sac might eventually lead to embolization itself without any additional treatment in aneurysms with even less initial occlusion. In one case intra-arterial digital subtraction angiography revealed a partial in-stent thrombus formation, which desolved after application of 250 international units heparin.

Nowadays, endovascular treatment is a standard practice of intracranial aneurysm treatment. A few years ago, neurosurgical clipping was the only treatment opportunity. Due to the further development of material and methods, endovascular treatment is now the therapy of first choice. The International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms and the International Subarachnoid Aneurysma Trial confirm effectivity and efficiency of this therapy. Various stent designs are currently on the market. Because of insufficient flexibility and especially because of the nonexisting possibility to replace a stent after expansion, stent development isn't satisfying yet.

A new approach in treating aneurysms diverges from intrasaccular aneurysm occlusion and turns to exclude the aneurysm from the blood flow. To avoid the limitations of coil embolization, endovascular stents (Flow Diverters) for the treatment of fusiform and extremely wide-necked intracranial aneurysms have been designed. Some aneurysms may be caused by pathological blood flow and therefore

modern devices try to approach the elimination of an aneurysm by excluding it from the circulation and remodel the blood flow characteristics.

Various materials have reportedly been used in stent grafts. The nonendothelialised surface of synthetic grafts can be thrombogenic. The enhanced uptake of thrombocytes and neointima hyperplasia lead to the high occlusion rates in small vessels. Basic synthetic materials, such as polyethylene terephthalate (Dacron), expanded-polytetrafluoroethylene, polycarbon polyurethane, nylon and silicone, have been used in endoluminal stent grafts. Dacron and silicone stent grafts induce a strong cellular reaction, which results in intraluminal stenosis and thrombosis and are therefore unsuitable for the treatment of intracranial aneurysms. The expanded-polytetrafluoroethylene covered balloon-expandable Jostent graft (Jomed, Sweden) showed an antiproliferative effect of sealing the vessel wall in the coronary and peripheral arteries. Twenty-five aneurysms located on the petrous, cavernous, and ophthalmic segments of the internal carotid artery were successfully treated by Jostent coronary balloon-expandable stent grafts without significant parent artery stenosis.

The evaluated Neurovascular Embolization Cover device joins the attempt to exclude the aneurysm from the blood circulation and supports the promising idea of Flow Diverters in future aneurysm treatment. Blood stasis after deployment of a Flow Diverter stent leads to thrombus formation, fibrotic growth and eventually thrombus organization, resulting in ablation of the residual aneurysmal lumen. A Flow Diverter may be able to close a large orifice and immediately halt blood flow into the aneurysm. The Neurovascular Embolization Cover device has significant vessel remodelling, and therefore may have more of a flow-diversion effect. The obtained results are definitely promising, although improvement of exact placement possibility and flexibility characteristic is needed. Stent placement is still one of the most difficult aspects in treating an aneurysm. It is indispensable to know how the stent conforms in the vessel lumen during deployment. Equally important is that the delivery catheters are flexible enough to guide the stent through the lumen and permit a secure placement. Besides it became apparent that an adequate anticoagulation therapy is indispensable.

Thrombembolic events have the highest morbidity and mortality rate in endovascular aneurysm therapy. Intimal proliferation after stent placement can result in in-stent stenosis, leading to reduced perfusion and possibly stroke. Polytetrafluoroethylene does not seem to induce intimal proliferation.

In the next few years further development is expected to improve aneurysm treatment in a more efficient and less risky way. Improvement of stent delivery systems, expansion techniques and flexibility will expand the intracranial application range obviously. The trend towards aneurysm occlusion by excluding it from the blood circulation seems a promising method in future endovascular therapy. The NEC device shows good potential to be more efficient in further developments.

2 Fragestellung und Zielsetzung

Die Subarachnoidalblutung (SAB) stellt eine lebensbedrohliche Erkrankung mit hoher Morbidität und Mortalität dar. Hauptursache der SAB ist ein rupturiertes intrakranielles Aneurysma. In den letzten Jahren hat sich neben der neurochirurgischen Versorgung der Aneurysmen durch Clipping die endovaskuläre Therapie als minimal invasives Verfahren etabliert. Hierbei wird das Aneurysma mit elektrolytisch ablösbaren Coils (Platinspiralen) versorgt. Gerade bei breitbasigen Aneurysmen bestehen hier jedoch Limitationen. So wird in jüngster Zeit versucht mit Hilfe von Stents das Herausrutschen von Platinspiralen aus dem breitbasigen Aneurysma zu verhindern. Häufig ist es aber nicht möglich nach Stentplatzierung ein Coiling des Aneurysmas durch die Maschen des Stents vorzunehmen. Wünschenswert wäre die primäre Versorgung des Aneurysmas mittels eines gecoverten oder engmaschigen Stents, was eine sofortige Thrombosierung des Aneurysmas bewirken würde.

Ziel dieser Arbeit war es einen gecoverten Stent (NEC™, Neuro Embolization Cover, Nfocus Neuromedical, Palo Alto, Kalifornien, USA) im tierexperimentellen Modell zu erproben. Hierbei spielte u.a. die praktische Anwendung des Stents eine Rolle. Zu diesem Zwecke wurden Handhabung, Röntgendichte, Platzierbarkeit sowie Stententfaltung bewertet. Des weiteren erfolgte die angiographische Evaluation des Aneurysmaverschlusses postinterventionell und im Verlauf, sowie die histologische Aufarbeitung der Präparate. Es wurden acht New Zealand White Kaninchen nach Einsatz des Stents über einen Zeitraum von einem Monat unter kontrollierten Bedingungen beobachtet und anschließend angiographisch sowie histologisch untersucht. Folgende Faktoren sollten bewertet werden:

1. Sichtbarkeit des Stents unter Durchleuchtung
 2. Navigierbarkeit des Stent-Führungssystems durch das Gefäßsystem
 3. Flexibilität des Stents und seines Führungssystems
 4. Positionierbarkeit und Entfaltung des Stents
-

5. Thrombogenität des Stents
 6. Enge der Stentmaschen im nichtbeschichteten Bereich hinsichtlich
Thrombosierung des Aneurysmas durch Blutflussmanipulation
 7. histologische Verschlussrate der Aneurysmen
 8. Intimaproliferation
 9. stabile Lage des Stents, Stentwanderung und Veränderung im bzw. am Gefäß
 10. Thrombusausbildung innerhalb des Stentlumens und Auflagerungen auf der
ePTFE-Membran
 11. Sichtbarkeit und Artefakte des Stents in der computertomographischen
Bildgebung
-

3 Einleitung

3.1 Inzidenz und Erscheinungsformen der Subarachnoidalblutung

Die häufigste Ursache für das Auftreten einer Subarachnoidalblutung ist die Ruptur eines intrakraniellen Aneurysmas. Die Inzidenz einer aneurysmatischen SAB beläuft sich auf 4-10 auf 100.000 Menschen pro Jahr. Intrakranielle Aneurysmen sind oftmals Zufallsbefunde der modernen bildgebenden Verfahren. Große Autopsieserien zeigen eine Prävalenz, die bei Erwachsenen um 1% bis 6% schwankt (59, 83). Viele Aneurysmen sind äußerst klein. Bei Kindern treten intrakranielle Aneurysmen eher seltener auf und es ist keine geschlechtsspezifische Verteilung zu erkennen, während bei Erwachsenen Frauen häufiger betroffen sind als Männer. Bei 20-30% der Patienten werden multiple, sprich zwei oder drei, intrakranielle Aneurysmen diagnostiziert. Zur Ruptur eines Aneurysmas kommt es, wenn eine gewisse Wandspannung überschritten wird. Meist rupturiert das Aneurysma daraufhin im Dom (Kuppe der Gefäßausstülpung). Zu 90% handelt es sich hierbei um eine reine Subarachnoidalblutung. In 20% der Fälle kann sich allerdings auch Blut zusätzlich im Hirnparenchym und zu 20% auch intraventrikulär befinden. Hierbei kann es zu Hirndrucksteigerung mit konsekutiver Minderdurchblutung des Gehirns kommen, wobei dies oftmals mit einem Bewusstseinsverlust einhergeht. In 3% der Fälle kann sich eine redundante subdurale Blutung ausbilden. Die Ruptur eines intrakraniellen Aneurysmas ist lebensbedrohlich. In 30% der Fälle erreichen die Betroffenen die Klinik nicht mehr lebend. Die Mortalitätsrate beträgt 30 Tage nach primärer Blutung immer noch 50-60% (86). Wird ein solches Ereignis überlebt, ist der weitere Verlauf von verschiedenen Faktoren abhängig. So ist einmal der Grad des neurologischen Defizits zu beachten, genau so wie das Ausmaß des Hirnödems. Ebenso können Liquorzirkulationsstörungen auftreten, die zu einem Hydrozephalus führen. Bei einer intraventrikulären Blutung (13-28% aller rupturierten Aneurysmen) beträgt die Mortalität trotz erfolgreich überstandener Operation 64% (86). Unversorgt besteht die größte Gefahr in Rezidivblutungen. Diese können in 80% der Fälle tödlich verlaufen. Das Auftrittsrisiko einer Rezidivblutung ist in den ersten sechs Stunden nach Blutung am größten (56, 57). In den ersten 24 Stunden beträgt das Risiko 4%. Innerhalb der folgenden 13 Tage erhöht sich das Risiko mit jedem

weiteren Tag um 1,5%. Danach sinkt es ab, bleibt jedoch innerhalb der ersten sechs Monate nach aufgetretener Blutung bei 50% (46). Gefäßspasmen sind eine weitere Komplikation der Subarachnoidalblutung. Sie ereignen sich meist nach drei bis vier Tagen nach dem Blutungsereignis und können bis zu 14 Tage anhalten. Warum es zu dieser Gefäßreaktion kommt, ist noch nicht sicher geklärt. Bei 20-30% der Patienten ist der Gefäßspasmus symptomatisch. Es wird die gefäßdilatierende Hemmung von Blutabbauprodukten diskutiert (32). Folge sind neurologische Ausfallerscheinungen wie u. a. Sprachstörungen und Halbseitenlähmung (65). Im gravierendsten Fall kann ein Hirninfarkt entstehen, dessen neurologische Schäden dann irreversibel sind. Als therapeutische Maßnahmen gelten das Anheben des Blutdrucks und die Verbesserung der rheologischen Situation durch Hypervolämie. Dies ist allerdings nur bei verschlossenem Aneurysma möglich, da sonst die Gefahr der erneuten Ruptur mit Blutung besteht. Zudem werden optional auch Calciumantagonisten verwendet. Heutzutage wird aufgrund der oben erwähnten Komplikationen und eingeschränkten konservativen Therapiemöglichkeiten eine frühe Aneurysma-versorgung innerhalb der ersten Stunden nach aufgetretener Blutung angestrebt. In den vergangenen Jahren wurden zunehmend die intraarterielle Gabe von Spasmolytika sowie die Angioplastie vasospastischer Gefäße durchgeführt. Die dabei erreichte Aufweitung enggestellter Gefäßsegmente der Hirnbasisarterien mittels Dilatationskatheter erzielt z. T. sehr gute Erfolge.

Die wirtschaftliche Bedeutung der Aneurysmen liegt im Alter der Patienten, die eine Subarachnoidalblutung erleiden. Dabei handelt es sich meistens um Menschen im 4.-6. Lebensjahrzehnt. Sie stehen mitten im Berufs- und Familienleben. Nach einem solchen Ereignis sind viele nicht mehr in der Lage, die bis zu diesem Zeitpunkt ausgeführte Tätigkeit weiterhin auszuüben. Studien zum Vorkommen inzidenteller Aneurysmen zeigen mehrheitlich ein Maximum der Rupturrate im mittleren Alter.

Der spontane Verlauf einer SAB ist einerseits von dem Auffinden eines Aneurysmas als ursächliche Blutung abhängig. In etwa 20% der Fälle lässt sich angiographisch kein Aneurysma als Blutungsquelle nachweisen. Für diese Patientengruppe besteht laut einigen Studien kein erhöhtes Risiko, wenn die subarachnoidale Blutung präpontin und perimesenzephal gelegen ist (90). Wurde ein Aneurysma

nachgewiesen, so wird über eine in einem Beobachtungszeitraum von 3-23 Jahren 50%-100%ige Letalität berichtet. Die Mortalität nach der ersten aneurysmatischen Blutung beträgt 25%. Bei Patienten mit einer Hunt und Hess Stadieneinteilung von Grad IV-V, so genannten „poor-grade“ Patienten, liegt die Mortalitätsrate sogar bei bis zu 100%. Die Reblutungsrate innerhalb der ersten 14 Tage beläuft sich auf 25% und ist in den ersten Tagen nach der Blutung am höchsten. Aus diesen Gründen wird eine Frühbehandlung innerhalb der ersten ein bis drei Tage angestrebt. Zur initialen, klinischen Beurteilung von Patienten mit einer SAB wird die Glasgow Coma Scale (GCS) verwendet (Abb.1).

	Bewertung
Augen öffnen	
Augen werden spontan geöffnet	4
Augen werden bei Aufforderung geöffnet	3
Augen werden auf Schmerzreiz geöffnet	2
Keine Reaktion der Augen	1
Motorische Reaktion	
Befolgen von Aufforderungen	6
Gezielte Schmerzabwehr	5
Ungezielte Schmerzabwehr	4
Beugeabwehr auf Schmerzreiz	3
Strecksynergismen auf Schmerzreiz	2
Keine Reaktion auf Schmerzreiz	1
Verbale Kommunikation	
Kommunikationsfähig, orientiert zu Person, Ort und Zeit	5
Kommunikationsfähig, desorientiert	4
Unzusammenhängende Wortäußerungen	3
Unverständliche Lautäußerungen	2
Keine verbale Reaktion	1

Abb. 1: *Glasgow Coma Scale*

3.1.1 Klinik der Subarachnoidalblutung

Die klinische Manifestation einer Aneurysmaruptur ist sehr variabel. Sie reicht von transienten Kopfschmerzen mit keinen oder nur leicht fokal ausgeprägten neurologischen Symptomen bis hin zum plötzlich auftretenden Tod. In 70% der Fälle beschreiben die Betroffenen einen Vernichtungskopfschmerz mit dem Charakteristikum „Kopfschmerzen wie noch nie“. Erbrechen ist oft eine Begleitsymptomatik. Eine massive Blutung, die in ca. 30% der Fälle vorkommt, kann zu Bewusstseinsverlust und intrakraniellm Druckanstieg führen. Werden Personen komatös in die Klinik eingeliefert, so sollte die Subarachnoidalblutung immer als eine mögliche Differentialdiagnose herangezogen werden. Weiterhin kann eine SAB neurologisch zu Anfällen (ca. 10% der Fälle), Meningismus bis Hemiparese und Hemiplegie führen. Die Einteilung anhand der klinischen Symptomatik des Patienten erfolgt nach der GCS oder der Stadieneinteilung von Hunt und Hess (Abb. 2). Diese Einteilung umfasst den neu hinzugefügten Grad 0, inzidentielle, zufällig entdeckte Aneurysmen, über Grad I, Patienten mit Kopfschmerzen ohne neurologische Defizite, bis Grad V, komatöse Patienten.

Grad	Kriterien	Perioperativer Mortalitätsindex (%)
0	Nicht rupturiertes Aneurysma	0-5
I	Asymptomatisch oder mit leichten Kopfschmerzen und geringfügiger Nackensteifigkeit	0-5
II	Mittelgradige bis schwere Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit, bis auf Hirnnervenausfälle keine weiteren neurologischen Ausfälle	2-10
III	Somnolenz, Konfusion, mittelgradige fokalneurologische Ausfälle	10-15
IV	Stupor, mäßige bis schwere Hemiparese, beginnende Dezerebrationssymptomatik, vegetative Störungen	60-70
V	Tiefes Koma, Dezerebrationszeichen, Streckkrämpfe, moribundes Erscheinungsbild	70-100

Abb. 2: Einteilung nach Hunt & Hess

3.1.2 Diagnosestellung

Die sichere Diagnose einer SAB erfolgt über den Nachweis von Blut im Subarachnoidalraum. Dieser Nachweis kann mittels einer kraniellen Computertomographie oder einer Lumbalpunktion erbracht werden. In der Computertomographie kann nicht nur das Blut im Subarachnoidalraum dargestellt werden. Es können ebenso weitere Blutansammlungsstellen intraventrikulär und intraparenchymal detektiert werden. Die dargestellte Blutverteilung kann ein entscheidender Hinweis für die Lokalisation des rupturierten Aneurysmas sein. Wenn Blut im Subarachnoidalraum nachgewiesen wurde, muss eine intrakranielle Gefäßdarstellung mittels digitaler Subtraktionsangiographie erfolgen. Hierbei werden dann die genaue Lokalisation des Aneurysmas und seine Ausdehnung bestimmt. Teilthrombosierte und teilweise verkalkte Aneurysmen stellen hierbei eine Herausforderung dar. Mittlerweile werden auch die CT- und MR-Angiographie zur Diagnosestellung einer Subarachnoidalblutung mit herangezogen.

3.1.3 Bildgebung

3.1.3.1 Computertomographie und CT-Angiographie

Die kranielle Computertomographie (CCT) besitzt eine sehr hohe Sensitivität um frische Blutungen aufzuzeigen. Diese liegt fast bei 100%. Diese Form der Bildgebung macht sich die unterschiedlichen Abschwächungsgrade der verschiedenen Gewebe und Substanzen zu Nutze. Die graue Hirnsubstanz besitzt eine Abschwächung von ca. 39 HU, während die der weißen Substanz 32 HU beträgt. Daneben hat eine frische Blutung durch den Hämoglobingehalt eine Schwächung von 56-76 HU und ist damit sehr gut zu sehen. In der akuten Phase einer SAB ist im Allgemeinen üblich, eine Computertomographie als erste diagnostische Maßnahme durchzuführen. Neben der hohen Sensitivität spielt hierbei auch die kurze Untersuchungszeit und damit das schnell vorhandene Untersuchungsergebnis sowie die allgemeine Verfügbarkeit des Gerätes und das problemlose Monitoring des Patienten eine wichtige Rolle. Das dabei entdeckte Ausmaß und die Lokalisation der Blutung können hilfreiche Hinweise liefern, wo das

Aneurysma vermutet werden kann. Die CT wird nativ, also ohne Kontrastmittel, durchgeführt. Eine SAB zeigt sich in den basalen Zisternen und den Gehirnwindungen hyperdens (Abb. 3). Erschwerende Faktoren zur Diagnosestellung können u.a. Artefakte oder nur geringe Blutmengen darstellen. Schon nach ein paar Tagen verliert die CT ihre Sensitivität gegenüber Blut. Nach einer Woche beträgt sie noch 50%, nach zwei Wochen nur noch 30% und spätestens nach drei Wochen ist die CT mit ca. 0% Nachweissensitivität nicht mehr als diagnostische Maßnahme anzusehen.

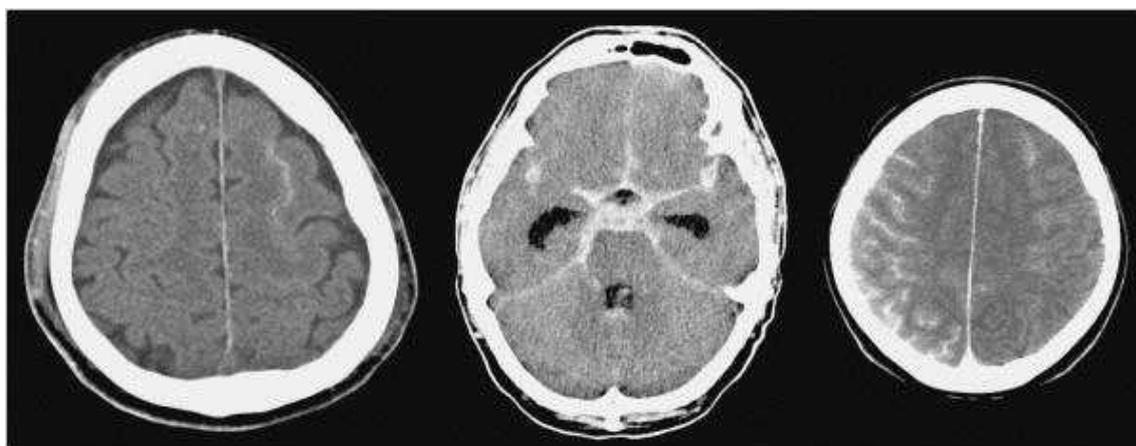


Abb. 3: Darstellung einer SAB in der CT-Bildgebung: hyperdense Areale in Sulci, Tentoriumschlitz und Interhemisphärenspalt sind charakteristisch.
Quelle: <http://www.kup.at/journals/abbildungen/gross/9381.html>; 14.02.2010

Die CT-Angiographie ist ebenfalls in der Lage intrakranielle Aneurysmen nachzuweisen. Ihr Prinzip beruht auf der Dichteanhebung der Gefäße durch i.v. Gabe jodhaltigen Kontrastmittels (Abb. 4a, 4b). Allerdings zeigte sich eine eingeschränkte Sensitivität für Aneurysmen kleiner 3 mm (25-64% verglichen mit 92-100% bei Aneurysmen > 3 mm) (74). Zudem besitzt die CT-Angiographie das Hauptproblem Aneurysmen an Lokalisationen wie an angrenzendem Knochen oder bei erheblichen Gefäßüberlappungen zu diagnostizieren, so vorkommend an den paraclinoidalen und terminalen Segmenten der Arteria carotis interna (ICA) und der Arteria cerebri media (MCA) Bifurkation. Ob die CT-Angiographie es wirklich zulässt, anhand ihrer gelieferten Untersuchungsdaten eine geeignete Aneurysmatherapie auszuwählen, muss sich noch herausstellen. Sie spielt sicherlich in der prätherapeutischen Phase von Riesenaneurysmen eine wichtige Rolle. Bei diesen

Patienten ist es oftmals schwierig die genauen anatomischen Verhältnisse des Aneurysmahalses zu angrenzenden Knochenstrukturen, so z.B. in der paraophthalmischen Region, darzustellen. Bei der Aufstellung eines prätherapeutischen Behandlungskonzepts und anschließend zur Festlegung der bestmöglichen Therapiemodalität ist die CT-Angiographie bei teilweise verkalkten und thrombosierten Aneurysmen sehr hilfreich.



Abb. 4a: CT-Angiographie nach KM-Injektion. Quelle: Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Universität des Saarlandes; 12.08.2009

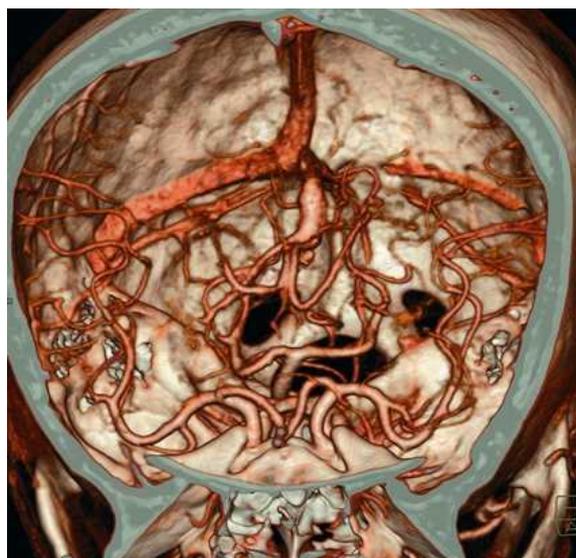


Abb. 4b: CT-Angio nach Rekonstruktion, die 3D-Darstellung ermöglicht einen räumlichen Eindruck hinsichtlich Aneurysmaausdehnung und Beziehung zu angrenzenden Gefäßen. Quelle: http://www.medical.siemens.com/siemens/en_US/rg_marcom_FBAs/images/presskits/RSNA2006/SOMATOMsensation_HeadAngioVRT.jpg; 14.02.2010

3.1.3.2 Magnetresonanztomographie und MR-Angiographie

Auch mittels der Magnetresonanztomographie lässt sich Blut subarachnoidal nachweisen. Hierbei wählt man am besten die sog. FLAIR-Sequenz (Fast Fluid Attenuated Inversion Recovery). Das Signal von Liquor/Wasser wird durch Einfügen von Sättigungsimpulsen ausgelöscht, so dass die Signale der anderen Gewebe stärker hervortreten. Zur Detektion von Blut wird ausgenutzt, dass es an der Blutungsstelle zu einer Erhöhung der Proteinkonzentration kommt. Der Liquor zeigt

sich in diesem Aufnahmemodus hypo- bis isointens. Kommt es nun zu einer Blutbeimengung, erfolgt eine Signalsteigerung. Da diese Signalsteigerung nur richtungsweisend, aber nicht charakteristisch ist und ebenso bei Meningitis oder Meningeosis carcinomatosa auftreten kann, muss differentialdiagnostisch die Anamnese des Patienten herangezogen werden, wobei es dann bei den unterschiedlichen Krankheitsbildern zu kaum einer Überschneidung kommen wird. Einige Untersuchungen bestätigen mittlerweile, dass die Kernspintomographie das Ausmaß einer Subarachnoidalblutung in der Akutphase exakter darstellen kann als die Computertomographie. Nach 4–14 Tagen betrug die Nachweisrate einer SAB mit der FLAIR-Sequenz noch immer 100% gegenüber 45% mit der CT.

In der MR-Angiographie stehen dem Aneurysmanachweis die TOF-MRA (Time-of-Flight-Angiographie), die PC-MRA (Phasenkontrast-Angiographie) und die CE-MRA (Kontrastmittelverstärkte MR-Angiographie) zur Verfügung. Die TOF-MRA (Abb. 5a, 5b) wird durch eine rasche Abfolge von Einzelimpulsen generiert. Dadurch werden eine Absättigung der

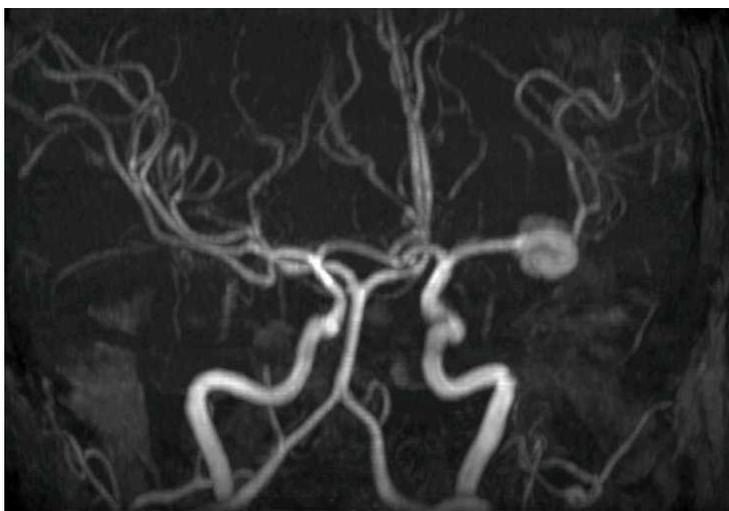


Abb. 5a: TOF-MRA mit aneurysmatragendem Gefäß im M1-Abschnitt der linken A. cerebri media. Quelle: Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Universität des Saarlandes; 12.08.2009

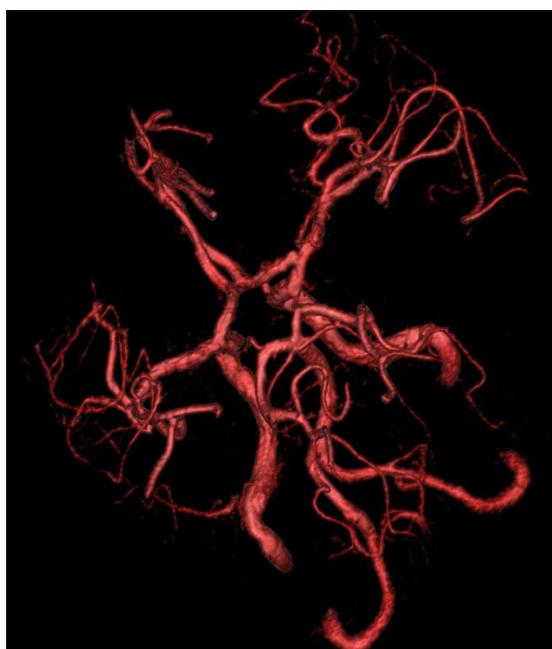


Abb. 5b: TOF-MRA nach Rekonstruktion, die 3D-Darstellung ermöglicht einen räumlichen Eindruck hinsichtlich Aneurysmaausdehnung und Beziehung zu angrenzenden Gefäßen. Quelle: <http://www.mr-ct-frankfurt.de/50130395920d8b20b/501303966d0a45210.html>; 14.02.2010

Spins und damit eine maximal mögliche Signalstärke erreicht. Konstante anatomische Strukturen werden so nur durch ein schwaches Signal angezeigt, während sich der Blutfluss in den Gefäßen durch frische ungesättigte Spins als ein starkes Signal darstellt. Die Darstellung der Gefäße erfolgt hierbei ohne Kontrastmittelgabe. Die PC-MRA benötigt ebenfalls kein Kontrastmittel. Sie basiert genauso wie die TOF-MRA auf der schnellen Gradientenecho-Technik, dem sog. FLASH (Fast Low Angle Shot), das die Messzeiten gegenüber den Spin-Echo-Sequenzen deutlich verkürzt hat. Während sich bei der TOF-MRA nur Gefäße darstellen lassen, die frisch einströmendes Blut enthalten, kann durch den Phasenkontrast bei der PC-MRA die Bewegung des fließenden Blutes gegenüber dem stationären Gewebe sichtbar gemacht werden. Grundlage der CE-MRA sind 3D-Gradientenechosequenzen, die an identischer Position vor und nach i.v. Kontrastmittelgabe durchgeführt werden. Durch anschließende Bildsubtraktion bleibt letztendlich nur ein 3D-Datensatz der Gefäßstrukturen erhalten. Hierfür sind allerdings nur Hochfeldgeräte (mindestens 1 Tesla) mit speziellen Oberflächenspulen und leistungsstarkem Gradientensystem geeignet. Die MRA ist rasch durchzuführen und risikoarm. Die MRA ist in ihrem Auflösungsvermögen begrenzt. Kleine Aneurysmen <3 mm können in der Regel nicht dargestellt werden. Auch können Aneurysmen durch neu aufgetretene subarachnoidale oder intraparenchymatöse Blutungen verdeckt werden. In einer akuten Situation kann die Bildgebung zusätzlich durch unruhige Patienten eingeschränkt werden, die dann für die Dauer der jeweiligen Sequenz nicht ruhig liegen bleiben können.

3.1.3.3 Digitale Subtraktionsangiographie (DSA)

Nach Diagnosestellung einer SAB muss in der Regel eine 4-Gefäß-Angiographie durchgeführt werden. Hieraus werden Informationen über die genauere Lokalisation des Aneurysmas und seiner anatomischen Struktur gewonnen (Abb. 6). Eventuell findet man hierbei auch noch nicht rupturierte Aneurysmen. Wichtig bei diesem Bildgebungsverfahren ist die exakte Darstellung aller Gefäßverläufe extra- sowie intrakraniell, besonders auch des aneurysmatragenden Gefäßes. Es wird versucht, den Aneurysmahals so gut wie möglich freizudrehen und damit darstellen zu

können. Mögliche Stenosen zuführender Gefäße und im möglichen Zugangsweg zum Aneurysma müssen erkannt und eingeschätzt werden, damit eine spätere Intervention richtig geplant und vorbereitet werden kann. Erst nachdem das Aneurysma sowie die Gefäßverhältnisse klar dargestellt werden konnten, kann über das weitere Vorgehen entschieden werden. In der Literatur wird die Komplikationsrate einer zerebralen Katheterangiographie mit bleibenden neurologischen Schäden zwischen 0,05-0,4% angegeben, das transiente Auftreten von Beeinträchtigungen mit 0,45-1,4%. Das höchste Komplikationsrisiko besitzen Patienten mit Arteriosklerose. Aktuell gilt die digitale Subtraktionsangiographie als Methode der Wahl zur Darstellung von Aneurysmen.



Abb. 6: Die CT zeigt eine SAB der rechten Sylvischen Fissur. Im linken Ventrikel ist bereits eine druckentlastende Drainage gelegt (A). Die Injektion von KM in die rechte ACI zeigt das dazugehörige große A. cerebri media-Bifurkationsaneurysma (B). Quelle: Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Universität des Saarlandes; 12.08.2009

3.1.4 Therapiemöglichkeiten nach Subarachnoidalblutung

Das therapeutische Angehen von intrazerebralen Aneurysmen war Jahrzehnte operativ. Früher bestand und auch z. T. besteht die Therapie heute noch darin, die zuführende Arterie unterhalb des entstandenen Aneurysmas zu ligieren. 1938 verwendete Dandy erstmals einen Clip, der es ermöglichte, das Aneurysma zu

verschließen und dabei das zuführende Gefäß zu erhalten (22). Weiterentwicklungen im Bereich der Neuroanästhesie, ebenso im Bereich des Aneurysmaclippings und die Einführung des Operationsmikroskops haben das Op-Risiko gesenkt und dazu beigetragen, die Methode zu etablieren. Trotz guter Ergebnisse bei der Behandlung zerebraler Aneurysmen wurden alternative endovaskuläre Therapien entwickelt.

So sind die Vorteile dieser endovaskulären Therapien einmal darin zu sehen, dass keine operative Eröffnung des Schädels nötig ist und dabei das Hirnparenchym nicht manipuliert wird. Weiter stellt der möglicherweise eintretende Vasospasmus kein Hindernis für die Therapie dar, zudem treten Gefäßspasmen bei endovaskulärer Herangehensweise deutlich seltener auf als bei einem operativen Eingriff (47, 58, 139). Mit Hilfe der endovaskulären Therapie wird versucht nur das Aneurysma auszuschalten und den natürlichen Blutfluss des aneurysmatragenden Gefäßes zu erhalten. V.a. bei Aneurysmen der A. communicans anterior besteht beim Clipping die Gefahr Perforansarterien ebenfalls zu verschließen, was zu neuropsychologischen Defiziten führen kann. Der hintere Gefäßkreislauf des Kopfes stellt neurochirurgisch ein kritisches Op-Gebiet dar (Hirnstammnähe als schwerer Op-Zugangsbereich). Dieser kann endovaskulär leicht erreicht werden.

3.1.5 Komplikationen nach Subarachnoidalblutung

Die nach drei bis fünf Tagen auftretenden Gefäßspasmen komplizieren den Verlauf der SAB. Neben einer transienten Ischämie kann der Vasospasmus zu einem ischämischen Infarkt in dem Versorgungsgebiet der betroffenen Arterie führen. Ein Abklingen des Gefäßspasmus ist meist erst nach drei bis vier Wochen zu erwarten. Eine weitere Komplikation kann ein Hydrozephalus malresorptivus sein. Dabei kommt es zu einer Verklebung der Arachnoidea mit resultierender Abflussbehinderung des Liquors und anschließendem Ventrikelaufstau. Klinisch zeigen sich Symptome wie Urininkontinenz, Kopfschmerzen und eine Gangstörung mit Paraspastik.

Neben den oben beschriebenen neurologischen Ausfallerscheinungen kann es nach einer überlebten SAB zum Auftreten von nicht neurologischen Komplikationen kommen. Zu diesen zählen kardiale, pulmonale, endokrine, hepatische und renale Komplikationen. Die beiden zuletzt genannten kommen eher selten vor und wenn, dann meist im Zusammenhang mit einem septischen Verlauf oder einem Lungenödem. Als pulmonale Beteiligung tritt häufig eine Pneumonie aufgrund der Beatmung, eventuell langen Liegezeit, Lungenembolie und Aspirationsgefahr oder durch das neurogene Lungenödem auf. Hierbei strömt durch massiven adrenergen Einfluss eiweißreiche Flüssigkeit aus den Kapillaren, einerseits bedingt durch die Permeabilitätserhöhung direkt an der Kapillarwand und andererseits durch die negative Beeinflussung der Linksherzcompliance. Patienten mit einem schlechten Hunt und Hess Grad besitzen eine erhöhte Wahrscheinlichkeit derartige Komplikation zu erleiden. Systemischer Hypertonus und Arrhythmien sind die erschwerenden kardialen Begleitsymptome. Sie werden als eine unspezifische sympathische Antwort des Körpers auf den erlittenen Stress angesehen. Ebenso können sie aber auch ein Anzeichen, für das Vorliegen eines Hirnödems oder einer Hirnstammischämie sein. Auf das Salzverlustsyndrom werden die häufig auftretenden Elektrolytentgleisungen nach einer SAB zurückgeführt. Das Salzverlustsyndrom tritt vornehmlich bei erhöhtem Hirndruck als Kompensationsmechanismus auf. Durch den nach der SAB erfolgten Gefäßspasmus kann eine Hypothalamusschädigung resultieren, die auch als Auslöser der beschriebenen Elektrolytentgleisungen angesehen werden kann. Daneben können im weiteren Verlauf bereits bestehende Erkrankungen exazerbieren oder das Auftreten von Epilepsieanfällen begünstigt werden.

Thrombembolische Komplikationen können sowohl durch Abschwemmen von Thromben aus dem unversorgten Aneurysma, als auch durch das Einbringen von Coils in das Aneurysmalumen auftreten. Zur Vermeidung von Thrombenbildung am Kathetermaterial werden heparinisierte Spülflüssigkeiten verwendet und der Patient heparinisiert.

Große Studien zeigten, dass das Risiko des Auftretens von teilstummen Thrombembolien bei Interventionen breit gestreut ist (2,5 bis 30%). Oft handelt es

sich um stumme Ischämien, die beim Patienten keine klinischen Auswirkungen zeigen und nur über diffusionsgewichtete Bildgebung sichtbar gemacht werden können (MRT). Grunwald et al. beschrieben das Auftreten von DWI-Läsionen bei der Therapie asymptomatischer Aneurysmen in 42% (42). Aufgetretene neurologische Ausfälle können sich spontan zurückbilden, jedoch aber auch persistieren (2,5-5,5%). Dies ist meist der Fall, wenn es sich um ein sehr großes oder wide-neck Aneurysma handelt. Die Lokalisation scheint keinen Einfluss zu haben (13, 20, 23, 35, 119, 120, 129, 138).

3.2 Intrakranielle Aneurysmen

Aneurysmen der Hirnarterien sind Ausstülpungen der Gefäßwand, die oftmals sackförmig ausgebildet sind (10) und vorwiegend idiopathisch auftreten. Sie sind fokale Gefäßerweiterungen und werden nach Form und Ätiologie klassifiziert. In der Ätiologie unterscheidet man echte und falsche Aneurysmen. Die echten Aneurysmen entstehen meistens an den Gefäßgabelungen des Circulus Arteriosus Willisii. Eine Elastika ist hier physiologischerweise nicht vorhanden. Falschen Aneurysmen liegt ein vollständiger Gefäßwandeinriss zugrunde, der zu einer perivasalen Blutung mit anschließender Ausbildung eines Hämatoms führt. Intrakraniell entstehen sie als Folge eines Traumas (15). Die Wand dieses Aneurysmas besteht aus organisiertem Thrombus. Echte Aneurysmen bilden sich aufgrund einer wahrscheinlich anlagebedingten Gefäßwandschwäche aus und sind mit 98% die am häufigsten vorkommenden. Es handelt sich hierbei am ehesten um eine mit der Geburt erworbene Verminderung an Dichte und Anzahl der elastischen Fasern in den Gefäßwandschichten Elastika und Media. Zudem sind die Arterienwände dünn, mit nur teilweise endothelialisiertem Bindegewebe und vereinzelt vorkommenden glatten Muskelzellen. Hirnarterienaneurysmen nehmen am häufigsten eine sackförmige Gestalt an. Dabei sitzen sie entweder gestielt, also mit einem Aneurysmahals, dem Gefäß auf oder sie sind breitbasig an der Gefäßwand lokalisiert. Fusiforme bzw. spindelförmige Ausbildungen treten eher seltener auf und sind Folge eines inflammatorischen Prozesses. In den wenigsten Fällen kann eine Ursache als Entstehungsgrund eines Aneurysmas ausgemacht werden. Die Pathophysiologie,

die zur Entstehung eines Aneurysmas führt, ist bislang noch ungeklärt und zudem auch kontrovers diskutiert. Man geht davon aus, dass letztendlich mehrere Faktoren einen Einfluss auf die Aneurysmaausbildung besitzen wie z.B. genetische Prädisposition, Rauchen, Arteriosklerose, Hypertonie und hämodynamische Faktoren. Es wird ebenfalls von einem Einfluss der Blutstromturbulenzen an Gefäßaufzweigungen ausgegangen. Genauso ist eine mögliche Veränderung der vorherrschenden hämodynamischen Eigenschaften aufgrund einer anatomischen Variation des Circulus arteriosus Willisii denkbar (25, 26, 53, 66, 104, 124, 141).

3.2.1 Prädilektionsstellen und Morphologie

Das Aneurysma nimmt als aufgetriebener Gefäßabschnitt am häufigsten eine sackförmige Gestalt an (60-70%). Prädilektionsstellen für die Ausbildung solcher sackförmiger Gefäßausstülpungen sind die Gabelungsstellen der Arteria communicans anterior, die Abzweigung der Arteria communicans posterior von der Arteria carotis interna und an der Bifurkationsstelle der Arteria cerebri media (Abb. 7). Weitere Lokalisationen sind der Basilariskopf, die Gabelung der Arteria basilaris mit der Arteria cerebelli superior oder der Arteria cerebelli superior anterior inferior, sowie die Gabelung der Arteria vertebralis mit der Arteria cerebelli inferior posterior. Zu 10-20% findet sich neben einem nachgewiesenen

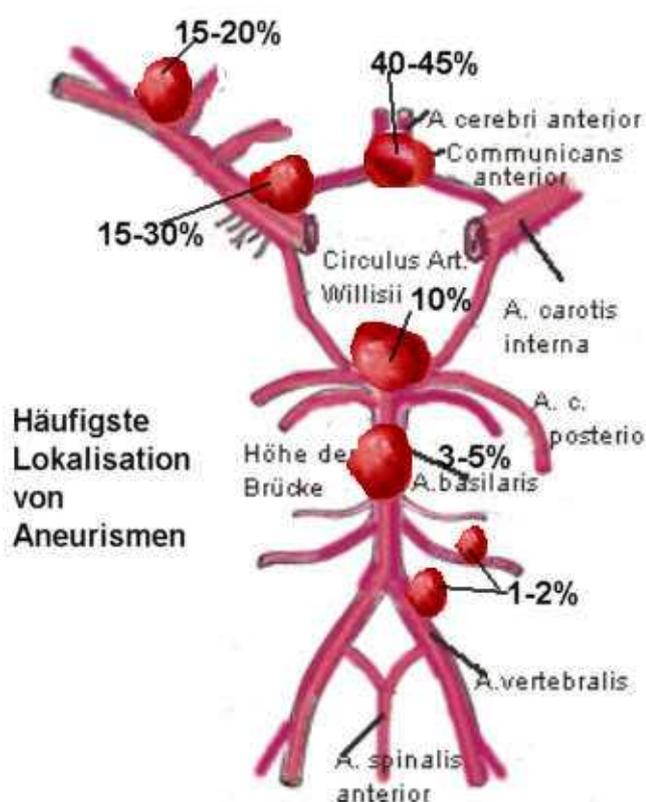


Abb. 7: Darstellung des Circulus arteriosus Willisii mit Prädilektionsstellen für die Aneurysmaentstehung (Quelle: Karl C. Mayer, *Glossar Psychiatrie/ Psycho-somatik/ Psychotherapie/Neurologie/ Neuropsychologie*; http://www.neuro24.de/show_glossar.php?id=622; 14.02.2010)

Aneurysma auf der kontralateralen Seite ebenfalls ein solches. Daneben gibt es auch so genannte nicht-sackförmige Aneurysmen. Darunter fallen die fusiformen Gefäßaussackungen. Sie entstehen am ehesten durch arteriosklerotische Veränderungen, örtliche Gefäßverletzungen oder Entzündungen. Am häufigsten sind hierbei die Arteria vertebralis, die Arteria basilaris und die Arteria carotis interna betroffen. Es entsteht zunächst eine ektatische Wanderweiterung aufgrund des Verlustes von Wandelastizität. Die letztendliche fusiforme Gestalt wird wohl durch Degeneration der Arterienwand in Verknüpfung mit Pulsationen des Blutstroms verursacht. Diese Art von Aneurysma kommt häufiger beim männlichen als beim weiblichen Geschlecht vor und tritt meist im höheren Lebensalter auf.

Daneben sind infektassoziierte intrakranielle Aneurysmen einerseits mögliche Folge eines septischen Embolus auf der Basis einer Endokarditis oder im Rahmen einer abakteriellen Infektion oder Pilzinfektion mit möglicherweise einhergehender Immunschwäche und andererseits auch als Konsequenz einer fortgeleiteten Infektion aus dem Extravasalraum wie bei einer Meningitis oder Osteomyelitis. In allen drei Fällen resultiert eine lokale Arteriitis, die zu einer Gefäßwandschwäche führt. Hier ist es wichtig die Ursache der Aneurysmaentstehung zu identifizieren und z.B. durch Antibiotikagabe zu beseitigen. Eine Intervention ist angebracht, falls das Aneurysma rupturiert. Bei traumatischen Aneurysmen kann es sich um echte, falsche oder gemischte Typen handeln. Hierbei ist lediglich das Ausmaß des erlittenen Wandschadens für die Ausbildung der jeweiligen Gefäßaussackung von Bedeutung. Traumatische Aneurysmen sind eher selten. Oftmals sind sie Folge einer nicht durchdringenden Schädelverletzung, können aber auch nach offenen Schädelläsionen oder Operationen auftreten. Häufig sind dabei die großen Hirnbasisarterien betroffen. Ursachen für ihre Entstehung können z.B. Schädelbasisfrakturen oder Schrapnellverletzungen sein. Bei nicht rupturierter Aneurysma ist abzuwägen, ob eine Kontrolle erfolgt, die eine Größenzunahme erfassen soll oder ob endovaskulär z.B. der Verschluss des Trägergefäßes angestrebt wird (15, 95). Die Gefäßwandschwäche erfolgt bei neoplastischen Aneurysmen dagegen durch Infiltration von Tumorzellen. Hierbei bilden sich fusiforme oder gelappte Gefäßausstülpungen, die zu einer Blutung oder einem Gefäßverschluss führen können. Die häufigsten Tumore, die diese neoplastischen

Aneurysmen ausbilden, sind Myxome des Herzens. Sie liegen normalerweise im linken Ventrikel und können so in die Hirnarterien embolisieren.

Intrakranielle Dissektionsaneurysmen zeichnen sich durch einen in die Arterienwand eingedrungenen Blutfluss aus. In der Gefäßwand wird das Blut über eine gewisse Strecke fortgeleitet. Dabei kann es bei betroffenen intra- oder extraduralen Arterien zu zerebralen Ischämien kommen. Die extraduralen Arterien sind häufiger betroffen. Geschlossene oder penetrierende Verletzungen können Auslöser der Dissektion sein. Tritt eine solche Dissektion auf, so kann diese einmal das Gefäßlumen verlegen und so zu einer Ischämie führen oder durch einen Einriss in der Gefäßwandschicht den Blutfluss wieder in das ursprüngliche Lumen leiten. Selten kommt es zu einer Gefäßruptur mit der Folge einer Subarachnoidalblutung. Dissektionsereignisse sind mit einer hohen Mortalitätsrate vergesellschaftet. Ihre Diagnosestellung erfolgt entweder mittels konventioneller DSA oder mittels MRT. Therapeutisch kann die endovaskuläre Einbringung eines Stents an der Dissektionsstelle erfolgen.

3.2.2 Prädisponierende Faktoren

Arterieller Bluthochdruck ist nicht eindeutig als ein Risikofaktor für die Entstehung von Aneurysmen identifiziert, allerdings bedingt er aber die Größenzunahme eines schon bestehenden Aneurysmas und kann so letztendlich dessen Ruptur verursachen (102, 125). Die autosomal dominant vererbten polyzystischen Nieren (ADPKD) erhöhen bei betroffenen Patienten die Inzidenz ein intrakranielles Aneurysma auszubilden und eine SAB zu erleiden. Dies gilt als gesichert. Etwa ein Drittel dieser Patienten zeigen eine positive Familienanamnese für intrakranielle Aneurysmen. Eine sich ereignende SAB tritt bei diesen Personen früher auf als in der Normalbevölkerung (in der Normalbevölkerung mit ca. 57 Jahren, bei ADPKD-Patienten mit ca. 53 Jahren), dazu ist die Geschlechterrelation von Frauen zu Männern 1:1,6 in der Normalbevölkerung verschoben. Der Frauenanteil unter ADPKD-Patienten beträgt im Kollektiv 67% (37, 109). Kontroverse Diskussionen werden über den Zusammenhang der Entstehung eines intrakraniellen Aneurysmas

bei anderen erblich bedingten Krankheiten wie beispielsweise Marfan-Syndrom und Ehler-Danlos-Syndrom geführt. Es wird davon ausgegangen, dass durch die erblich bedingte Bindegewebschwäche mit einem Defekt im Kollagenaufbau der Arterienwand oder im Elastin, die Ausbildung eines intrakraniellen Aneurysmas oder das Auftreten einer SAB in einem geringeren Lebensalter, als in der Normalbevölkerung üblich, begünstigt wird. Das Marfan-Syndrom zeigt einen Defekt auf Chromosom 15 am FBN1-Gen, welches für das Glykoprotein Fibrillin kodiert. Fibrillin ist ein grundlegender Bestandteil von Elastin, einem Bestandteil der Arterienwand. Das Ehler-Danlos-Syndrom umfasst eine heterogene Gruppe von Krankheiten, von denen der Typ IV durch den Defekt im Typ III Kollagen mit einem erhöhten Risiko in Verbindung gebracht wird, früher als die Normalbevölkerung ein intrakranielles Aneurysma oder eine Subarachnoidalblutung auszubilden (110, 111, 112, 125, 127, 128). Eine Studie befasste sich mit der Untersuchung von Familien, in denen mehrere Personen intrakranielle Aneurysmen entwickelten, grundlegend aber keine erbliche Krankheit vorlag. Hierbei kam man zu dem Schluss, dass im höheren Lebensalter das Risiko ein Aneurysma zu entwickeln, möglicherweise durch einen multifaktoriellen Erbgang bedingt ist (137). Arteriosklerose wird generell als Ursache für die Entstehung von Aneurysmen anerkannt. Gefäßwandliegende artheromatöse Plaques können das Gefäßlumen verengen und die Gefäßwand verdicken. Sie zerstören die Lamina elastica weitgehend und führen zur Abschwächung der arteriellen Gefäßwand, die dann dem intraluminalen Druck nicht mehr standhalten kann. Als Folge resultiert eine Elongation und Dilatation der Arterie und schließlich die Ausbildung eines Aneurysmas. Dieser Vorgang lässt sich angiographisch wie auch histopathologisch nachvollziehen.

Intrakranielle Aneurysmen können, wie es Lee et al. 2003 beschrieben (76), auch im Zusammenhang mit einer Aplasie der Arteria carotis interna auftreten. Hierbei wurden die diagnostizierten Aneurysmen ipsilateral der Aplasie der Arteria carotis interna gefunden. Es waren die Arteria communicans anterior, die Arteria basilaris an ihrer Bifurkation und die Arteria communicans posterior betroffen.

3.2.3 Paralytische Aneurysmen

Einige intrakranielle Aneurysmen werden aufgrund ihrer raumfordernden Wirkung, ohne jeglichen Nachweis einer SAB, symptomatisch. Diese Gefäßausstülpungen sind oft groß und werden deshalb als Riesen- oder Giantaneurysmen bezeichnet (101). Das häufigste Symptom hierbei sind Kopfschmerzen. Ein wichtiges klinisches Zeichen ist, bei Lage des Aneurysmas an der Aufzweigung der Arteria carotis interna oder am oberen Ende der Arteria basilaris, die Kompression und damit Lähmung des 3. Hirnnervens. Je nach Lage des Aneurysmas zeigen sich andere Manifestationen der raumfordernden Wirkung u.a. Krampfanfälle, Trigeminalneuralgie, Hirnstammdysfunktion, Gesichtsfeldausfälle, Sinus cavernosus Syndrom und hypothalamische/hypophysische Dysfunktion. Ein hohes Rupturpotential besitzen unrupturierte intrakranielle Aneurysmen mit raumfordernder Wirkung. Es wird auf ungefähr 6% pro Jahr geschätzt (136).

Retroorbitale Schmerzen und Hirnnervenausfälle (schmerzhafte Ophthalmoplegie) können auf Aneurysmen der ACI, die sich im Sinus cavernosus oder im infraklinoidalen Abschnitt extradural ausbilden, hinweisen. Bei den seltenen AICA-Aneurysmen in der hinteren Schädelgrube sind Tinnitus, Hörminderung und faziale Schwäche zwar rare, aber dokumentierte Symptome. Ein hemifazialer Spasmus wurde bei Aneurysmen der Arteria vertebralis beschrieben (94).

In seltenen Fällen können Symptome zerebraler Ischämie als Manifestation unrupturierter Aneurysmen auftreten. Diese Ischämien sind durch im Aneurysmalumen gelegene Thromben verursacht.

Zudem wird diskutiert, ob eine unvollständige Ruptur einer Gefäßausstülpung mit kleinem intermittierendem Blutaustritt, sog. „warning leaks“, eine Ankündigung für eine drohende vollständige Aneurysmaruptur darstellen kann und als eine Art Vorbote interpretiert werden kann (41).

3.2.4 Aneurysmawachstumsmodelle

Im Jahre 2008 wurde das erste 3D-Modell intrakraniellen Aneurysmawachstums vorgestellt (132).

Es zeigt eine direkte Verbindung zwischen arteriellem Gefäß zu den vorherrschenden hämodynamischen Eigenschaften.

Bei diesem 3D-Modell könnte es sich um eine effektive diagnostische Möglichkeit handeln (Abb. 8). Das Rupturrisiko eines Aneurysmas wird an Aneurysmagröße und Aneurysmalokalisation festgemacht. Mittels dieser Kriterien können kleine Aneurysmen fälschlicherweise nicht identifiziert und sogar das Rupturrisiko großer Aneurysmen falsch eingeschätzt werden. Es wird davon ausgegangen, dass ein dauerhaft hoher Blutdruck eine Zunahme des Gefäßdurchmessers bewirkt. Dabei sind dann pathologische Veränderungen möglich, bei denen sich daraufhin ein Aneurysma ausbilden kann. Weiter wird beschrieben, dass der Entstehungsmechanismus eines Aneurysmas als ein Zwischen-

spiel von lokalmechanischen Kräften, die auf die Gefäßwand einwirken und bio-

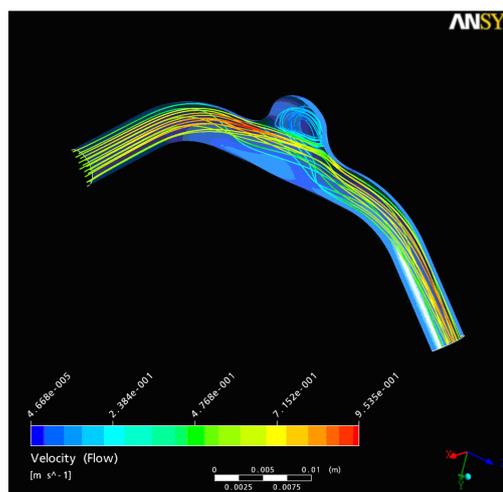


Abb. 8: computergestützte Darstellung hämodynamischer Eigenschaften innerhalb eines entstehenden Aneurysmas. Quelle: <http://spie.org/x19181.xml?highlight=x2416&ArticleID=x19181>; 14.02.2010

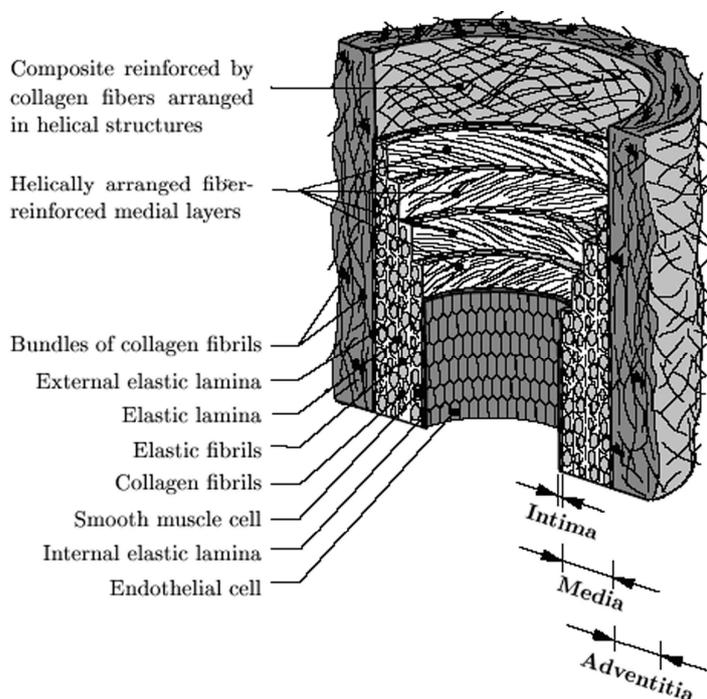


Abb. 9: Darstellung und Bezeichnung der einzelnen Wandschichten einer Arterie. Quelle: <http://spie.org/x19181.xml?highlight=x2416&ArticleID=x19181>; 14.02.2010

logischen Prozessen auf zellulärer Ebene gesehen werden kann. Für die Studie wurde das von Holzapfel, Gasser und Ogden (55) entwickelte Arterienmodell als Grundlage genutzt. Es weist die mechanische Antwort der einzelnen Wandschichten nach und die vorherrschenden tragenden Bestandteile jeder Schicht, z.B. Elastin und Kollagen (Abb. 9). Elastin erlaubt der Arterie sich zu dehnen, während Kollagen einer übermäßigen Deformation vorbeugt. Watton et al. arbeiteten das HGO-Modell aus, um mikrostrukturelle Variablen, die sich auf die Dichte der elastin- und kollagenhaltigen Bestandteile beziehen, einzubringen. Dieses Modell simuliert auch die Neuordnung der Kollagenfasern bei Aneurysmaentstehung. Vorherige Aneurysmawachstumsmodelle haben diese Gewebeneuverteilung nicht auf hämodynamische Stimuli bezogen. Das verbesserte Modell weist eine solche Veränderung der arteriellen Mikrostruktur während der Aneurysmaausbildung nach (133, 134). Die zu untersuchende These war, dass die Abnahme an Elastin und die Rate an Kollagenumsatz in Beziehung zur hämodynamischen Veränderung steht. Es konnte gezeigt werden, dass das Aneurysma wächst und sich in seiner Größe stabilisiert, wenn die Kollagenfasern den Verlust an Elastin kompensieren (Abb. 10). Diese Untersuchung legt somit einen wichtigen Grundstein für weitere vielversprechende Studien, die hoffentlich mehr Erkenntnisse darüber hervorbringen, wie ein Aneurysma entsteht und rupturiert.

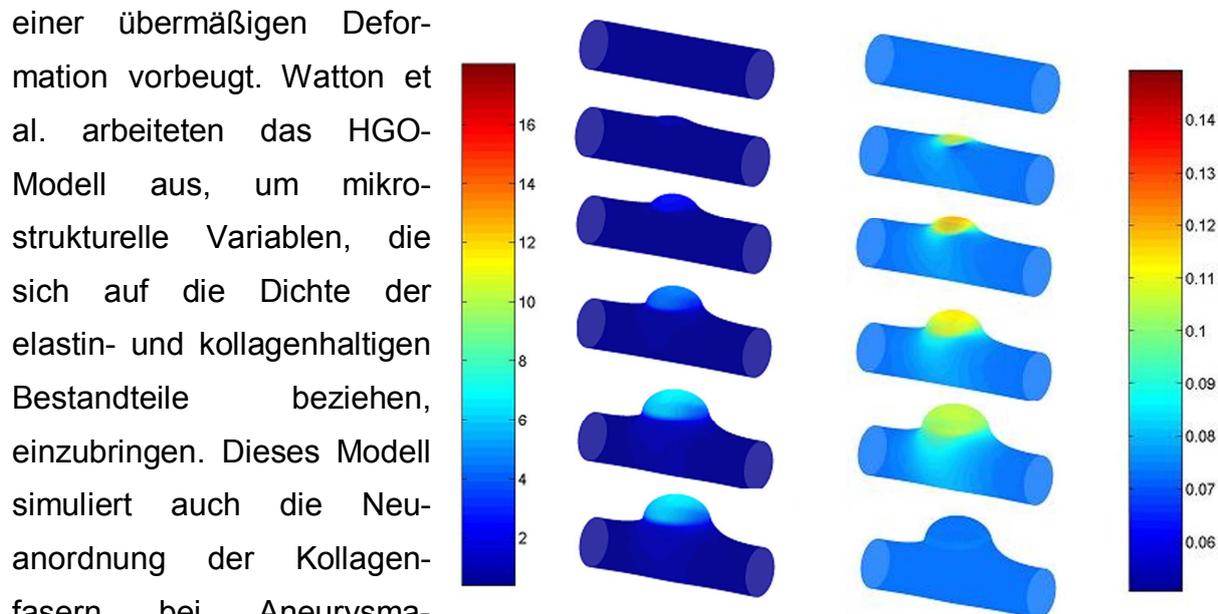


Abb. 10: Green-Lagrange Spannungen bei Elastin (li) und Kollagen (re) während einer Aneurysmaentwicklung. Zu beachten: die Elastinanspannung nimmt zu, während es bei Kollagen zu einem ausgeglichenen Wert zurückkehrt, sobald sich die Aneurysmagröße stabilisiert. Quelle: <http://spie.org/x19181.xml?highlight=x2416&ArticleID=x19181>; 14.02.2010

3.3. Endovaskuläre Aneurysmathherapie

3.3.1 Geschichte

Schon früh gab es Versuche eine Thrombose in systemischen Aneurysmen zu induzieren. Velpeu (1831) und Phillips (1832) beschrieben unabhängig voneinander eine thromboseinduzierende Methode, wobei eine Nadel in das Aneurysmalumen eingeführt und nach Thrombusformation wieder zurückgezogen wurde (34). 1941 berichtete Werner et al. (34) über einen elektrothermisch ausgebildeten Thrombus eines akut rupturierten intrakraniellen Aneurysmas. Hierbei wurde ein Silberdraht über einen transorbitalen Zugang eingeführt und erhitzt. So wurde die aneurysmatisch bedingte Blutung gestoppt. Serbinenko führte 1970 erstmalig eine A. carotis interna Okklusion mit ablösbaren Ballons durch (70, 114, 115, 117). 1974 wurden die ablösbaren Ballons als Therapie intrakranieller Aneurysmen eingesetzt (114). Dies war der Beginn der Disziplin der interventionellen Neuroradiologie. Die endovaskuläre Therapie unter Verwendung von Ballons hatte allerdings mit einer Mortalität von 18% und einer Morbidität von 11% eine hohe Komplikationsrate und wurde nur bei inoperablen Aneurysmen durchgeführt (116). Obwohl die Ballonokklusion bei fusiformen, Riesen- bzw. Giantaneurysmen noch immer eine therapeutische Option darstellt, wurde dieses Verfahren fast vollständig durch die Coilembolisation ersetzt. 1991 publizierte der italienische Neurochirurg Guido Guglielmi seine Erfahrungswerte mit einem elektrolytisch ablösbaren Platinumcoil und läutete damit eine neue Ära der Aneurysmathherapie ein (43, 44, 45).

3.3.2 Verfahren und Technik

3.3.2.1 Platinspiralen (Coils)

Anfangs wurden die besonders thrombogenen Hilal Coils der Firma Cook Incorporation (Bloomington, Indiana, USA) mit Hilfe eines sog. Pusher-Drahtes in das Aneurysmalumen vorgeschoben. Die Coils nehmen aufgrund eines Memory-Effekts nach Verlassen des Katheters erneut ihre ursprünglich vorgeformte Spiralkonfiguration an. Ein Nachteil bestand darin, dass diese Spiralen öfters migrierten und somit in das Trägergefäß abwanderten und dies teilweise verlegten.

Guglielmi et al. (43, 45) entwickelten nur ein Jahr später elektrolytisch ablösbare Platinspiralen zur endovaskulären Aneurysmaversorgung und trieben damit die Therapie zerebraler Aneurysmen entscheidend voran. Diese Guglielmi Detachable Coils, kurz GDC-Coils genannt, haben die FDA- und CE-Zulassung. Das intrakranielle

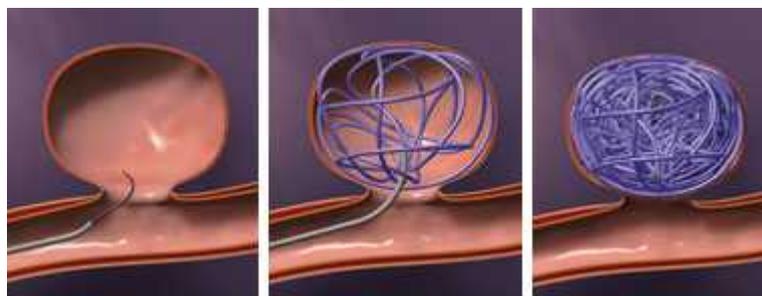


Abb. 11: *Einbringung der Coils über einen Mikrokatheter ins Aneurysmalumen, Quelle: Marketing Prospect Boston Scientific Corporation, Fremont, Kalifornien, USA; 12.08.2009*

Einbringen von Platinspiralen stellt heute eine anerkannte und etablierte Methode zur Behandlung unterschiedlichster Aneurysmen dar, um somit einen Verschluss des Aneurysmas zu erreichen.

Das System der GDC-Coils versucht die Platinspiralen

kontrollierbarer im Aneurysmalumen zu platzieren. Die Platinspiralen, erhältlich in einer Vielzahl unterschiedlicher Größen und Längen, sind an einem stählernen Führungsdraht angelötet und werden über Elektrolyse oder mechanisch abgesetzt. Bei den Coils der Firma Boston Scientific (Fremont, Kalifornien, USA), ist der Führungsdraht elektrisch leitend und bis zu seinem distalen Ende mit einer Teflonschicht um-mantelt. Durch das Anlegen einer für den Patienten unbedenklichen Spannung wird der Coil positiv auf-geladen. Der elektrische Pluspol wird mit einem Führungsdraht angelegt, der elektrische Minuspol als Nadelelektrode in der peripheren Muskulatur platziert. Die Ablösung der Coils wird durch einen durch Ionenverschiebung aktivierten Elektro-lyseprozess an der Lötstelle erreicht. So wird der Coil erst dann abgelöst, wenn er richtig platziert wurde und bei Fehllage kann er wieder entfernt werden. Die Spitze des Mikrokatheters wird im unteren Drittel des Aneurysmas platziert, dann werden die Spiralen je nach Durchmesser des Aneurysmas ausgewählt, über diesen Katheter in die Gefäßaussackung eingeführt und bei korrekter Lage elektrolytisch oder mechanisch abgelöst. (Abb. 11). Das Procedere wird dann beendet, wenn das Aneurysma vollständig mit Coils ausgefüllt ist und keine Lücken mehr zu sehen sind oder keine weiteren Coils mehr eingeführt werden können. Die eingebrachten Coils wirken wie ein Wellenbrecher, der den Blutfluss vom Aneurysmahals ablenkt und den Einstrom in das Lumen

verhindert. Coilschlingen sollten nicht aus dem Lumen in das aneurysmatragende Gefäß ragen, da es sonst die Wahrscheinlichkeit von thrombembolischen Komplikationen erhöht. Die Dichtepackung der eingebrachten Coils führt zu einer hämodynamischen Veränderung, die letztendlich zusammen mit der Thrombogenität der Platinspiralen zur endgültigen Thrombosierung des Aneurysmas führen. Bei Aneurysmen bestimmter Lokalisation treten noch immer Probleme in der endovaskulären Therapie auf, wie beispielsweise bei weit peripher gelegenen Aneurysmen, sehr elongierten Gefäßen und/oder Konfigurationen, wie bei breitbasigen Aneurysmen oder bei Aneurysmen aus denen Gefäßabgänge hervorgehen, sowie generell bei arteriosklerotischen Gefäßveränderungen.

In den letzten Jahren wurden Coils anderer Firmen mit unterschiedlichen Ablösemechanismen auf den Markt gebracht. Die Firma Micrus Endovascular (San José, Kalifornien) verwendet zum Ablösen kleine Plastikösen, die durch Wärmeeinwirkung getrennt werden. Die Firma Codman Neurovascular (Cordis, Rayham, Massachusetts, USA) verwendet die hydrodynamische Ablösung mit Wasserdruck. Außer den veränderten Ablösemechanismen besitzen die Coils ähnliche Eigenschaften wie auch das anfängliche GDC-System.

Eine Verbesserung der minimalinvasiven Aneurysmatherapie wurde durch die Modifikation der Platinspiralen erreicht. Durch sie sollen die intraaneurysmale Thrombosierung und Endothelialisierung der Basis verbessert werden, um u.a. die Rekanalisierungsraten und damit die Gefahr von Rezidivblutungen zu minimieren. Hierzu existiert



Abb. 12a: 2D-Form des Coils, verwendet zur Füllung des Aneurysmalumens. Quelle: [http://picasaweb.google.com/parkspaul884/Vascular Surgery](http://picasaweb.google.com/parkspaul884/VascularSurgery); 14.02.2010



Abb. 12b: 3D-Form des Coils, verwendet als Rahmen- bzw. Framing-Coil. Quelle: [http://picasaweb.google.com/parkspaul884/Vascular Surgery](http://picasaweb.google.com/parkspaul884/VascularSurgery); 14.02.2010

bisher eine Vielzahl an Weiterentwicklungen. Um die Protrusion der Coilschlingen aus dem Aneurysmalumen in das Trägergefäß zu vermeiden, wurden 3D-Coils als Rahmen- oder Framing-Coils und 2D-Coils als Füllungscoils (Filling-Coils) entwickelt (Abb. 12a, 12b). Auf dem Markt sind Coils mit thrombogener Oberflächenbeschichtung (77), mit Peptiden oder Wachstumsfaktoren (1, 108) und mit spezifischen Konfigurationen wie die oben beschriebenen 3D-Coils oder auch besonders weiche Coils, sog. Soft-Coils (18).

3.3.2.2 Stents zur Aneurysmatherapie

Bei einem Stent handelt es sich um ein kleines Gittergerüst in Röhrenform, meist aus Metall. Dieses medizinische Implantat diente ursprünglich nach Aufdehnung eines Gefäßes dazu dessen Wand abzustützen und so einen erneuten Verschluss zu verhindern. Dieses Verfahren bezeichnet man als Stentangioplastie.

Die Einbringung eines Stents in das Blutgefäß erfolgt entweder mittels Ballonexpansion oder durch Einbringen eines selbständig expandierenden Stents. Diskutiert wird das Risiko ein dysplastisches aneurysmatragendes Gefäßsegment der Arterie durch Verwendung eines ballonexpandierbaren Stents zu verletzen oder gar die Ruptur des Gefäßes zu verursachen. Gecoverte, kardiologische Stents können mit ihrem Stent-Applikationssystem und ihrer Beschaffenheit (large profile) und relativen Steifigkeit (relative stiffness) nur begrenzt intrakraniell zum Einsatz kommen. Es besteht bei Verwendung die Gefahr der Gefäßdissektion. Bei der Mehrzahl der Patienten ist es unmöglich Zugang zum intrakraniellen Zielgefäß zu bekommen.

Zur Behandlung breitbasiger Aneurysmen wurden nun Stents mit sehr geringer Radialkraft für die intrakraniellen Gefäße entwickelt. Die vielversprechendste Neuentwicklung für die Behandlung breitbasiger Aneurysmen war die Entwicklung sog. Neurostents. Sie versuchen unter Erhalt und dauerhafter Durchgängigkeit des Trägergefäßes ein Widerlager für nachfolgend eingeführte Coils darzustellen oder bei einem „double stenting“, bei dem zwei Stents ineinander implantiert werden, eine Flussveränderung im Trägergefäß und im besten Fall den Verschluss des Aneurysmas zu bewirken (21, 24, 75, 83). Der erste in der Neuroradiologie

zugelassenen Stent war der ballonexpandierbare INX-Stent, hergestellt von der Firma Medtronic (Minneapolis, Minnesota, USA). Aufgrund seiner Steifigkeit zeigte sich eine Unpassierbarkeit bestimmter Gefäßabschnitte, so dass die Gefahr bestand, den Stent auf seinem Weg zum Aneurysma, durch Abstreifung vom Ballon, zu verlieren. Eine Weiterentwicklung waren selbstexpandierende Stents.

Die ersten Entwicklungen eines selbstexpandierenden Stents ohne die Notwendigkeit der Verwendung eines Ballons gelangen der Firma Smart Therapeutics (San Leandro, Kalifornien, USA), welche von Boston Scientific aufgekauft wurde. Durch das Design des sog. Neuroform® Stents wurde dieser deutlich flexibler, zeigte aber weiterhin Probleme bei Überwindung enger Kurven im Gefäßverlauf. Es bestand auch keinerlei Möglichkeit den Neuroform® Stent nach einer Teilentfaltung zu repositionieren. Der Neuroform3™ Stent, die 3. Generation dieses Stenttypen, ist in der Handhabung besser, jedoch bleiben die geschilderten Probleme weitestgehend bestehen. Dem Neuroform® Stent folgte bald die Entwicklung des ersten Stents zur Behandlung intrakranieller Stenosen. Dieser sog. Wingspan™ Stent ist noch heute im Einsatz und besitzt eine geringe Radialkraft. Auch dieser wurde von der Firma Boston Scientific aufgekauft.

Die Firma Balt (Montmorency, Frankreich), entwickelte den Leo® Stent. Die Besonderheit liegt hierbei einmal darin, dass der Stent erstmals durch einen zuvor platzierten Mikrokatheter positioniert werden kann. Weiter ist der Stent bei einer Längenentfaltung von maximal 75% in seiner Lage repositionierbar. Zudem ist er in der Durchleuchtung deutlich besser sichtbar. Probleme bestehen in der berichteten Thrombogenität des Stents.

Der Enterprise® Stent der Firma Codman Neurovascular hat Ähnlichkeiten zum Leo® Stent der Firma Balt, ist jedoch flexibler. Der Aneurysmahals wird durch das „closed-cell“ Design des Stents etwas abgedeckt. Dieser Stent stellte aufgrund seiner Flexibilität einen Durchbruch in der Aneurysmathherapie dar.

Eine weitere Entwicklung der minimal endovaskulären Therapie ist die Verwendung von so genannten „drug eluting“ Stents (DES), die kleine Mengen an Arzneistoffen freisetzen, die die Zellneubildung hemmen. Für den intrakraniellen Einsatz besitzen die momentan auf dem Markt zur Verfügung stehenden Modelle eine einschränkend geringe Flexibilität.

Bei der Behandlung mit medikamentenfreisetzenden Stents haben sich das Immunsuppressivum Sirolimus und das Krebstherapeutikum Paclitaxel durchgesetzt. Diese Stents werden seit 2002 in Deutschland vor allem zur Therapie der koronaren Herzkrankheit verwendet. Eine 2008 veröffentlichte Studie (50) verglich die Behandlung mittels DES und der koronaren Bypass-Operation. Für die Patientengruppe, die sich einer Bypass-Operation unterzog, zeigte sich im Vergleich zum Stent in einem 18-monatigen Beobachtungszeitraum eine niedrigere Mortalitätsrate sowie eine geringere Rate einen Myokardinfarkt zu erleiden. Die aktuelle Datenlage ist jedoch nicht eindeutig und wird kontrovers diskutiert. So werden in Studien weiterhin medikamentenfreisetzende Stents mit unbeschichteten Stents und Stents mit der Koronararterienbypass-Operation verglichen. Ebenso wird die Tendenz einer späten Stentthrombose, die schon mehrere Studien aufdeckten, als Kritikpunkt gegenüber der koronaren Bypass-Operation angesehen.

Als erstes Unternehmen brachte die Firma Codman Neurovascular einen solchen medikamentenfreisetzenden Stent auf den Markt, den Cypher® Stent. Boston Scientific hat inzwischen ebenfalls Modelle von beschichteten Stents vorgestellt (Abb. 13a, 13b). Andere Unternehmen haben eigene Versionen in der Entwicklung oder stehen vor der Markteinführung. Medtronic verwendet hierbei eine Kobalt-Nickel-Legierung, andere Hersteller eine Kobalt-Chrom-Legierung.

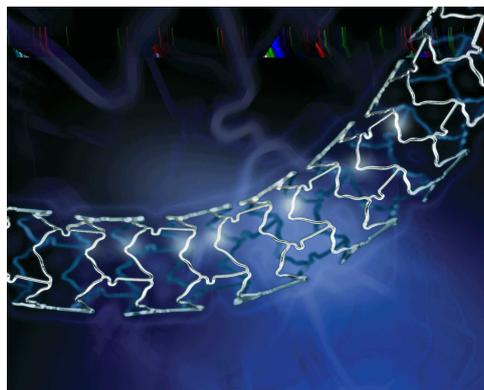
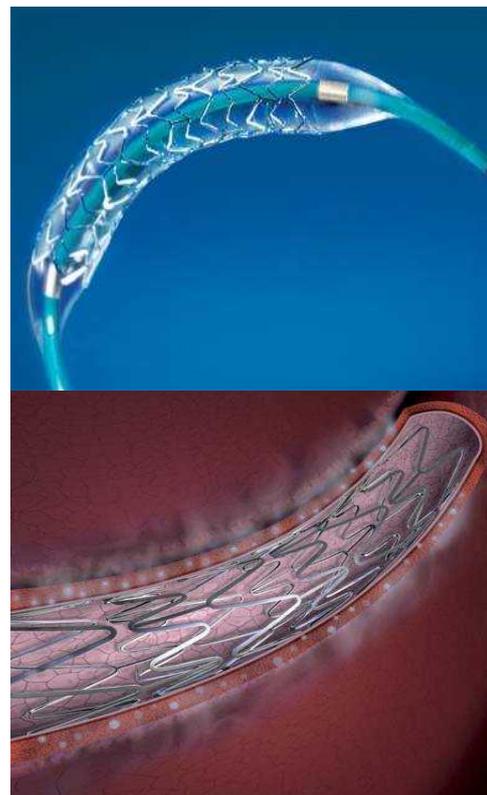


Abb. 13a (oben): Darstellung des Promus® Everolimus-Eluting Coronary Stent

Abb. 13b (rechts): Darstellung des Taxus® Express²™ Paclitaxel-Eluting Coronary Stent

Beide DES von der Firma Boston Scientific, <http://bostonscientific.mediaroom.com/index.php?s=13&cat=14&mode=gallery>; 12.08.2009



Der Pharos Vitesse™ Stent der Firma Micrus Endovascular erhielt 2008 das CE-Zeichen für den intrakraniellen Einsatz. Aktuell läuft die VISSIT-Studie (Vitesse Intracranial Stent Study for Ischemic Therapy), die die Sicherheit und die möglichen Vorteile dieses neuen ballonexpandierbaren Stents der Firma Micrus Endovascular bei arteriosklerotischen Gefäßerkrankungen gegenüber der z.Z. bestmöglichen medikamentösen Therapie evaluieren soll.

Das Solitaire™ Neurovascular Remodeling Device der Firma eV3 (Plymouth, Minnesota, USA) ist die jüngste Entwicklung auf dem Markt (Abb. 14). Der Solitaire™ Stent ist repositionierbar und kann elektrolytisch wie ein Coil abgelöst werden. Zurzeit ist er nur in Europa erhältlich.



Abb. 14: Veranschaulichung der Repositionierbarkeit des elektrolytisch ablösbaren Stents der Firma eV3. Quelle: eV3, <http://www.ev3.net/neuro/intl/neurovascular-stents/solitaire-ab.htm>; 12.08.2009

3.3.2.3 Ummantelte Stents (covered stents)

3.3.2.3.1 Flow Diverter

Sie verfolgen das Prinzip durch enge Stentmaschen eine Flussablenkung zu erreichen und den Blutfluss in das Aneurysma zu minimieren.

Aktuelle Neuentwicklungen stellen diesbezüglich einmal das Pipeline Embolization Device und der asymmetrisch vaskuläre Stent dar. Das Pipeline Embolization Device (PED, Chestnut Medical Technologies Incorporation, Menlo Park, Kalifornien, USA),

jüngst von der Firma eV3 aufgekauft, ist eine neue Möglichkeit zerebrale Aneurysmen zu behandeln (Abb. 15). Hierbei handelt es sich um eine flexible, „Stent-ähnlich“-zylindrisch geflochtene Konstruktion aus 16 Platin- und 16 Edelstahl-Mikrofilamenten (Kobalt/Chrom). Nach Platzierung am Aneurysmahals bietet das PED im Gegensatz zu beschichteten Stents, die eine Oberflächenabdeckung des Aneurysmahalses von ca. 9% erreichen, eine Abdeckung von ungefähr 30% - 35% durch die verstreuten Metallstränge. Dieser hohe Prozentsatz wurde angestrebt, um den Blutfluss zu verändern und, auch ohne intrasakuläre Coilplatzierung, eine Aneurysmaokklusion zu erreichen. Nach Einbringung des PED zeigte sich eine Blutflussverlangsamung, die eine Okklusion des Aneurysmas ermöglicht. Kallmes et al. berichteten in 15 von 16 Fällen von einer nahezu vollständigen bis kompletten Okklusion in experimentell induzierten Aneurysmen (64). Eine vorteilhafte Eigenschaft ist des weiteren, dass kleinere Arterien, die in der Nähe des Aneurysmas aus dem Trägergefäß abgehen, nicht von der Blutzirkulation abgetrennt werden, sondern auch nach PED-Platzierung durch die Zwischenräume der Metallstreben weiterhin durchgängig bleiben. Fiorella et al. berichteten 2007 über den ersten erfolgreichen Einsatz von PED in menschlichen Blutgefäßen. Bei beiden Patienten zeigte sich in DSA-Nachkontrollen keine Rekanalisation. Es wurden keine

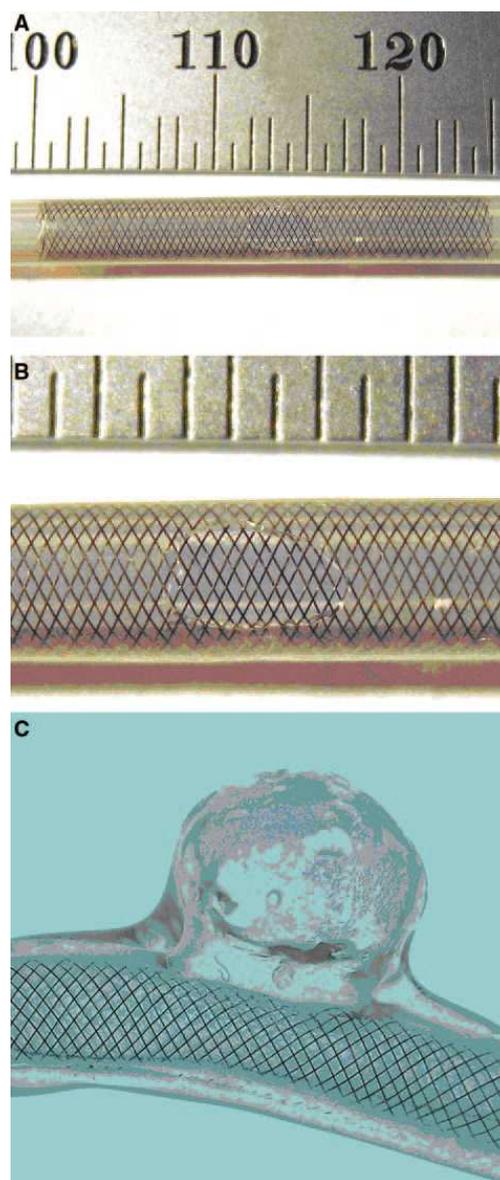


Abb. 15:
 A -Foto des PED in einem 3,5mm Plastikmodell,
 B - stärkere Vergrößerung des Modells und Sicht auf die Abdeckung eines experimentellen Aneurysmahalses durch die PED-Maschen
 C - seitliche Ansicht des PED im Modellaneurysma
 Quelle: <http://stroke.ahajournals.org/cgi/content/full/38/8/2346>;
 14.02.2010

neurologischen Ausfallerscheinungen vermerkt. In einem Fall resultierte eine komplette Okklusion des Aneurysmas, im zweiten Fall verblieb eine minimale Füllung des Aneurysmas am Halsbereich. Beide Patienten wurden mit ASS und Plavix® vorbehandelt. Es bestand kein Anhalt für eine Stenose durch überschießende Intimahyperplasie (31).

Vorteile der Aneurysmabehandlung mit Flow Divertern bestehen darin, dass keine Einführung des Katheters in den Aneurysmahals notwendig ist. Damit verringert sich das Risiko einer Ruptur während der Intervention. Es besteht keine Manipulation des Aneurysmas durch Einbringung von Coils. Erste experimentelle Ergebnisse zeigten eine gute Okklusionsrate des Aneurysmas mit gleichzeitiger Erhaltung der Durchgängigkeit von arteriellen Gefäßnebenästen und möglicherweise eine längere Ausschaltung des Aneurysmas durch Endothelialisierung als nach Coil-Behandlung (31).

Nachteile der Aneurysmabehandlung mit Flow Divertern sind, dass aufgrund der schmalen Porengröße keine Coileinführung durch die Zwischenräume der Mikrofilamente möglich ist. Es besteht eine fragliche Effektivität dieser Methode bei Bifurkationsaneurysmen, da hier noch keine Daten vorhanden sind.

Zur Einbringung dieser Stents ist eine doppelte Antikoagulation mit ASS und Plavix® notwendig, die eine Anwendung bei einer akuten SAB kompliziert gestaltet.

Diese Systeme stellen dennoch einen gelungenen Fortschritt in der zerebralen Aneurysmabehandlung dar. Es muss bedacht werden, dass es sich hierbei um erste Entwicklungsmodelle handelt. Weiterentwicklungen laufen bereits.

Eine weitere Neuentwicklung stellt ebenso der asymmetrisch vaskuläre Stent dar. Die Entwicklung dieses Devices sollte dazu führen ein Aneurysma bei einer niedrigen Wahrscheinlichkeit von „in-stent“-Restenosen, thrombembolischen Ereignissen oder Gefäßverletzungen sicher auszuschalten. Mögliche Vorteile einer solchen Aneurysmaversorgung würden verringerte Interventionsdauer, niedriges Domperforationsrisiko, kürzere Genesungszeit, reduzierte Aneurysmarekanalisation und verminderte Kosten beinhalten. Derzeit auf dem Markt erhältliche Stents bieten

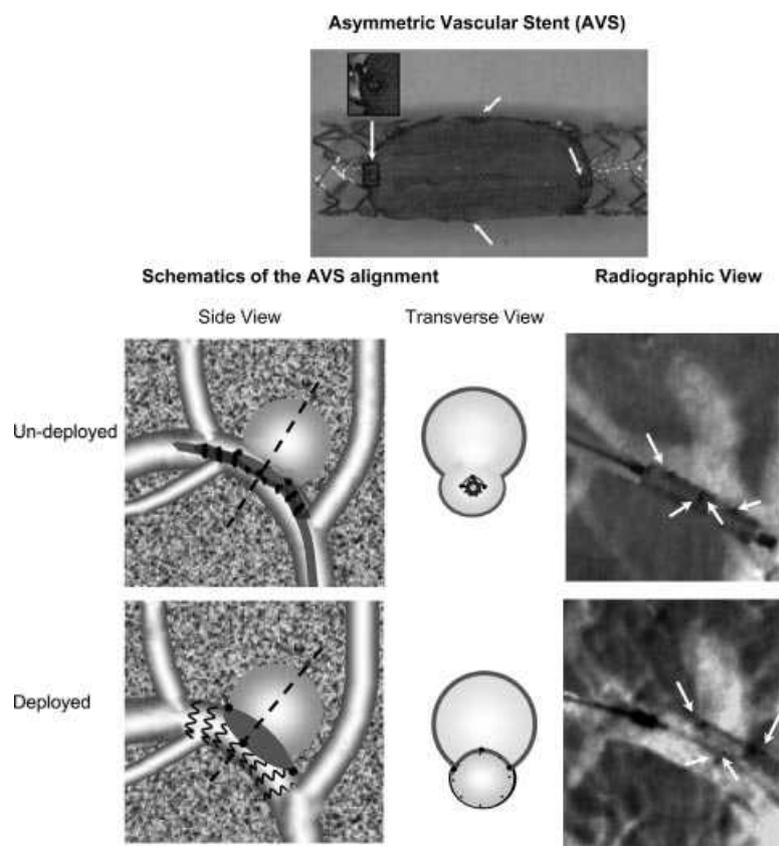


Abb. 16: Schema des Stenteinsatzes und angiographische Darstellung des Asymmetric Vascular Stent. Quelle: <http://stroke.ahajournals.org/cgi/content/full/40/3/959>; 14.02.2010

neben den bereits weiter oben beschriebenen Eigenschaften keine ausreichende Blutflussumleitung um den Fluss innerhalb des Aneurysmas dauerhaft und deutlich zu modifizieren. Ionita et al. entwickelten den asymmetrisch vasikulären Stent (AVS). Dem Device wurde zusätzlich auf eine standardmäßig bestehende breite Stentmaschenstruktur ein Edelstahlgeflecht aus äußerst feinen Poren in einem bestimmten Bereich aufgesetzt. Es ist gedacht, dass dieser dichte Bereich den Aneurysmahals be-

decken soll. Darstellungen zeigten deutliche Blutflussveränderungen bei Verwendung des AVS zur Aneurysmabehandlung im Vergleich zu herkömmlichen Stentdesigns (Abb. 16). Durch die Zunahme von stentgestütztem Coiling in den letzten fünf Jahren wurde es offensichtlich, dass die üblicherweise verwendeten Stents nicht konsequent zu einer Thrombusformierung innerhalb des Aneurysmasackes führen und die Rekanalisation eine maßgebliche Schwierigkeit darstellt (3, 9, 11, 29, 30, 80, 135). Die erhobenen Daten an Elastase-induzierten Aneurysmen im Kaninchen zeigten eine wesentliche Steigerung der Okklusionsrate und eine Abnahme der Rekanalisationsrate bei Verwendung des AVS. Ein Nachteil dieses Stents ist jedoch, dass die Einbringung des feinen Porengeflechts zusätzliche Steifheit für das schon ziemlich starre ballonexpandierende Device bedeutet. Die

derzeitige Forschung arbeitet bereits an der Entwicklung eines selbstexpandierenden AVS mit verbesserter Flexibilität und Navigierbarkeit (60).

3.3.2.4 Technik der Stentimplantation mit anschließendem Coiling

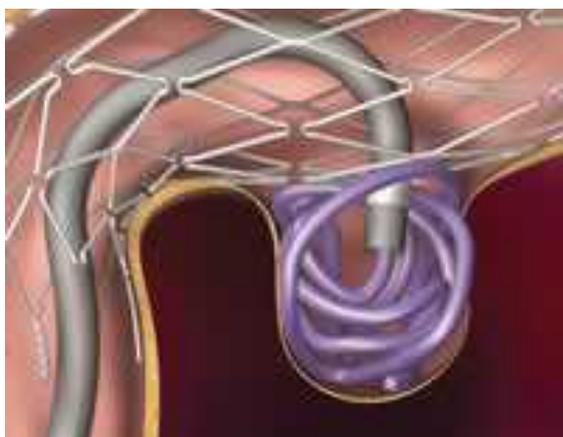


Abb. 17a: Einführung des Mikrokatheters durch die Stentmaschen ins Aneurysmalumen zur anschließenden Einbringung der Coils, Quelle : Produktheft der Firma Boston Scientific Corporation, Fremont, Kalifornien, USA; 12.08.2009

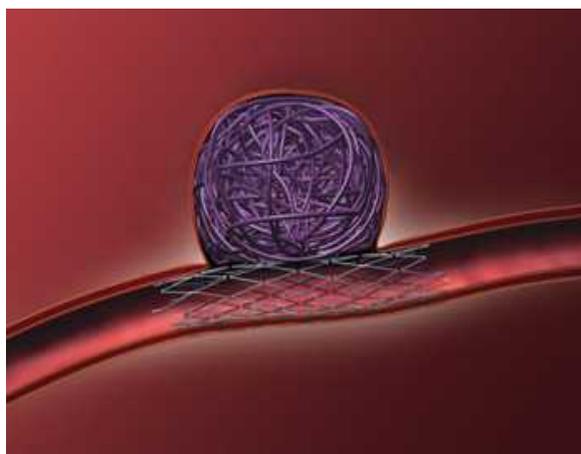


Abb. 17b: Veranschaulichung des Prinzips einen Stent als Widerlager bzw. Schutz vor Coilprotrusion über dem Aneurysmahals zu platzieren. Quelle: <http://www.med.umich.edu/rad/neurointer/patient/aneurysms.htm>; 14.02.2010

Bei der stentassistierten Behandlung von intrakraniellen Aneurysmen wird zunächst ein Stent im aneurysmatragenden Gefäß über die Öffnung des Aneurysmahalses implantiert. Anschließend werden die Coils mittels eines Mikrokatheters durch die Stentmaschen hindurch im Lumen platziert (Abb. 17a). Der Mikrokatheter sollte hierbei durch drehen und nur leichtem Druck bewegt werden, um ein ruckartiges Vorrutschen zu verhindern und eine Aneurysmaperforation zu vermeiden. Der Stent schützt das Trägergefäß vor Coilprotrusion. Mit diesem Verfahren können selbst breitbasige Aneurysmen behandelt werden (Abb. 17b). Es ist denkbar, dass der Stent durch seine Wachstumsmatrix für eine neue Intimabildung die Rekanalisierungsmöglichkeit des Aneurysmas reduziert. Oftmals sind die Stents radiologisch nicht gut zu erkennen. Sie sind meist unzureichend mit Markern versehen, um eine exakte Aussage über optimale Entfaltung und Abdeckung des Aneurysmahalses zu machen. Da der Stent dauerhaft im Gefäß verbleibt, ist eine

Thrombozytenaggregationshemmung prä-, peri- und postinterventionell notwendig. Kerspintomographische Untersuchungen sind an 1,5 Tesla Geräten ohne Einschränkung durchführbar, allerdings kann der Stent Artefakte hervorrufen, die eine Beurteilung der Flussverhältnisse einschränken. Das Langzeitverhalten intrakranieller Stents ist noch nicht ausreichend erforscht, so dass abgewartet werden muss, um genaue Aussagen hierüber treffen zu können. Bekannt ist aber, dass Stents eine Intimahyperplasie fördern können und dadurch eine Stenose mit allen ihren Folgekomplikationen bedingen.

3.3.3 Kontraindikationen der endovaskulären Aneurysmathherapie

Kontraindikationen, die definitiv zum Ausschluss einer endovaskulären Aneurysmathherapie als Behandlungsoption führen, sind sehr selten. Zu ihnen zählen eine nicht beherrschbare Koagulopathie und bekannte Unverträglichkeit von Kontrastmittel. Ein drohendes Nierenversagen, das die Verwendung von Kontrastmittel einschränkt, stellt eine relative Kontraindikation dar.

3.4 Chirurgische Aneurysmathherapie

Die Operation eines Aneurysmas mittels Clipplatzierung auf dem Aneurysmahals ist die klassische Methode, eine Nachblutung bzw. eine Primärblutung zu verhindern (Abb. 18). Der operative Zugangsweg erfolgt über eine Kraniotomie. Je nach Lage und Größe der Gefäßausstülpung können standardisierte Zugänge wie pterional oder supraorbital gewählt werden. Die Aneurysmen sind in den mit Liquor gefüllten Zisternen der Schädelbasis lokalisiert. Unter mikroskopischer Sicht werden in diesen Räumen arachnoidale Verbindungen gelöst und das Aneu-

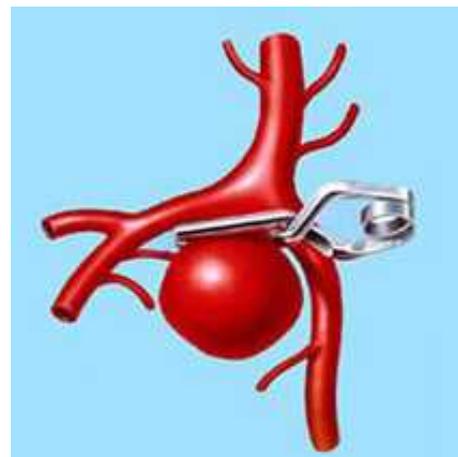


Abb. 18: neurochirurgische Versorgung eines Aneurysmas durch Clipaufsatz. Quelle: <http://picasaweb.google.com/parkspaul884/VascularSurgery>; 14.02.2010

ryasma mit seinen zuführenden und abführenden Gefäßen dargestellt. Anhand der vorliegenden Gefäßanatomie wird danach die Clipkonfiguration festgelegt und der Titanclip am Abgang des Aneurysmas aus seinem Trägergefäß angebracht. Die Morbidität und Mortalität des Clippings hängen von der Aneurysmalokalisation ab und liegen durchschnittlich bei 10,9% bzw. 2,6% (100). Bei Aneurysma-Operationen im hinteren Kreislauf lassen sich die schlechtesten Ergebnisse verzeichnen. Die besten Ergebnisse dagegen werden bei Operationen kleiner Aneurysmen in der vorderen Zirkulation erreicht. Bei der Beratung von Patienten, v.a. mit einem nicht rupturierten Aneurysma, ist die Kenntnis der eigenen Operationsergebnisse in ihrer Abhängigkeit von Aneurysmalokalisation und -größe einzubeziehen.

3.5 Verlaufskontrollen

Nach Behandlung eines intrakraniellen Aneurysmas erfolgt eine Nachkontrolle spätestens nach sechs und 18 Monaten. Darauf wird über ein nachfolgendes Kontrollschema und die Kontrollmodalität (DSA, CTA, MRA) entschieden. Der Patient bleibt häufig in lebenslanger Nachsorge, da es zur Ausbildung von weiteren Aneurysmen kommen kann.

Das Ziel der endovaskulären Versorgung ist es, ein Aneurysma komplett zu verschließen und damit eine Reblutung zu vermeiden. Die vollständige Okklusionsrate scheint allerdings bei geclippten Aneurysmen auf Dauer höher als bei endovaskulär versorgten. In den meisten neurochirurgischen Zentren wird zurückhaltend eine Kontrollangiographie nach Clipplatzierung durchgeführt. Die Zahlen unvollständig geclippter Aneurysmen reichen in der Literatur von 4% bis hin zu 17% (16, 27, 81). Speziell für schmalhalsige Aneurysmen entwickelte sich die endovaskuläre Therapie zu einer echten Alternative gegenüber dem mikroneurochirurgischen Clipping (62, 63, 72, 91, 100). Ein möglicherweise auftretendes Problem der endovaskulären Aneurysmaversorgung ist die hohe Anzahl inkomplett obliterierter Aneurysmen mit der Tendenz zur Rekanalisierung (16, 21). Aus diesem Grund sind sorgfältig durchgeführte Nachuntersuchungen nach endovaskulärer Behandlung von äußerster Wichtigkeit. Noch gilt die DSA als Goldstandard zur

Detektion eines Aneurysmarestes oder rekanalisierter Aneurysmen. Die kontrastverstärkte MR-Angiographie (CE-MRA) und die Multidetektor-CT-Angiographie (MD-CTA) sind gut etablierte diagnostische, non-invasive Methoden zur Darstellung der Gefäße. Beide erreichen jedoch noch nicht die hohe Auflösung der konventionellen DSA. Im Falle einer Kontrastmittelunverträglichkeit bietet auch die Time-of-Flight-Angiographie eine Möglichkeit zur Darstellung der Gefäße (61, 100, 106). Sie konnte ihre Überlegenheit gegenüber der CE-MRA zur Darstellung rekanalisierter Aneurysmen noch nicht beweisen. Für neurochirurgisch versorgte Patienten kann die MRA nicht eingesetzt werden, da es zu einer hohen Wahrscheinlichkeit aufgrund des Titanclips zur Ausbildung von Artefakten in den Sequenzen kommt (39, 52). An neueren Sequenzen wird jedoch gearbeitet.

3.6 Kombinierte Therapie

Das neurochirurgische Clipping und die endovaskuläre Therapie der interventionellen Neuroradiologie stehen nicht in Konkurrenz zueinander. Vielmehr sollten die Möglichkeiten beider Therapien genutzt werden, um das bestmögliche Behandlungsergebnis zu erzielen. Im Falle eines komplexen Aneurysmas kann eine gemeinsame Herangehensweise angestrebt werden, um die endovaskuläre Therapie mit dem chirurgischen Verfahren synergistisch zu kombinieren. So gibt es z.B. Clipping nach teilweise endovaskulärer Okklusion, Coiling nach teilweise chirurgischem Clipping, sowie die temporäre Ballonokklusion während chirurgischem Clipping.

Clipping nach teilweise endovaskulärer Okklusion

Im Falle von komplexen bzw. rupturierten Aneurysmen bei „poor grade“ Patienten soll dieses Verfahren in erster Linie den schnellstmöglichen Aneurysmaverschluss verfolgen, ohne die Anforderung das Aneurysma vollständig zu obliterieren. So vermeidet man vorübergehend eine Rezidivblutung und ermöglicht es dem Patienten sich klinisch wieder zu rehabilitieren, um später den endgültigen Aneurysmaverschluss vorzunehmen.

Graves et al. berichteten von zwei Patienten, bei denen es nach endovaskulärem Coiling aufgrund einer inkompletten Embolisation notwendig gewesen war, ein chirurgisches Clipping anzuschließen (38). Der Eingriff erfolgte problemlos. Jedoch muss auch hier mit Komplikationen gerechnet werden. So ist einerseits die lange Gefäßabklemmung ein Risikofaktor, aber auch die Eventualität, dass zur Clipplatzierung die eingebrachten Coils über Eröffnung des Aneurysmas wieder entfernt werden müssen (5, 7, 121).

Coiling nach teilweise chirurgischem Clipping

Nach Platzierung eines Clips am Aneurysmahals kann es vorkommen, dass dieser nicht vollständig vom Clip eingenommen und damit verschlossen wurde. Wide-neck Aneurysmen können z.B. teilweise abgeklemmt werden, besitzen jedoch noch einen schmalen Durchtritt ins Aneurysmalumen und sind somit in ein schmalhalsiges Aneurysma umgewandelt worden, welches jetzt durch Einbringung von Coils vollständig embolisiert werden kann. Jedoch muss auch hier die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, dass einerseits die verbleibende Durchtrittsstelle am Aneurysmahals in dessen Lumen zu schmal für die Einführung des Mikrokatheters ist und andererseits diese Durchtrittsstelle wiederum zu breit sein kann, um die Coils letztendlich im Aneurysmalumen zu halten.

Remodeling-Technik

Hierbei handelt es sich um eine kombinierte Therapie aus Balloneinsatz und Coilplatzierung im Aneurysmalumen. Der Ballon wird vor der Einführung des Mikrokatheters bis auf Höhe des Aneurysmahalses vorgeschoben. Zur Coilplatzierung wird der Ballon aufgeblasen und ein vorübergehender Verschluss des Aneurysmas erreicht. So wird der Coil unter aufgeblasenem Ballon im Lumen gehalten. Ein eingebrachter Coil hat seine endgültige Position eingenommen, wenn er auch nach Deflation des Ballons noch stabil im Aneurysmalumen verweilt. Falls dem nicht so ist, wird er repositioniert. Vorteile dieser Therapie ergeben sich aus der Tatsache, dass der Ballon einerseits den Mikrokatheter stabilisiert und andererseits

eine genaue Sicht auf die anatomischen Verhältnisse des Aneurysmas und seines Trägergefäßes erlaubt. Käme es zu einer Aneurysmaruptur, so wäre der Ballon direkt zur Flusskontrolle vor Ort einsetzbar. Unvorteilhaft dagegen ist die gleichzeitige Hantierung mit zwei Mikrokathetern. Ebenso kann ein falscher Einsatz des Ballons zu Gefäßruptur, Vasospasmus oder gar einer Dissektion führen. Auch kann ein erhöhtes Risiko für ischämische Ereignisse aufgrund der wiederholten, zeitweise andauernden Gefäßverschlüsse bestehen.

3.7 Antikoagulation

Thrombembolische und ischämische Komplikationen treten häufig während Neurointerventionen auf. Dies liegt zum einen an Mikroverletzungen der Arterien sowie dem thrombogenen Charakter der Katheter, des Kontrastmittels sowie implantierten Materialien, wie Coils oder Stents. Die Plättchenadhäsion, ihre Aktivierung und Aggregation tritt an der Stelle der Gefäßverletzung auf und wird durch lokale Gewebefaktoren einschließlich Thromboxan A₂ (inhibiert durch Aspirin®) sowie Adenosin-Diphosphat (inhibiert durch Clopidin und Clopidogrel) beeinflusst. Gleichzeitig bildet sich Thrombin durch die nacheinander folgende Aktivierung von Gerinnungsfaktoren über den Kontakt mit dem subendothelialen Gewebe. Thrombin bewirkt die Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin. Die Thrombinaktivierung wird direkt durch Heparin und seine Analoga blockiert. Nachdem Thrombin jedoch in einem Gerinnsel gebunden ist (mit Fibrin), ist es gegenüber Heparin relativ geschützt und kann nur durch direkte Thrombininhibitoren (Hirudin und seine Analoga) effektiv blockiert werden. Der letzte gemeinsame Weg der Thrombusformation ist die Bindung von Fibrinogen an die Blutplättchen über Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptoren. Diese werden durch Antikörper gegen die Plättchen IIb/IIIa-Rezeptoren blockiert. Es bleibt abzuwarten, inwieweit neue Behandlungsmöglichkeiten mit direkten Thrombininhibitoren und Antikörpern gegenüber Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptoren eine erhöhte Effektivität bei der Prophylaxe sowie bei der endovaskulären Behandlung zeigen. Die bisherigen Behandlungsschemata bei der endovaskulären Therapie sind aus kardiologischen Studien gewonnen. Das Auftreten einer Thrombose kann durch Blockierung zweier

Hauptgerinnungswege, nämlich der Plättchenadhäsion und –aggregation sowie der durch Gewebefaktoren vermittelten Aktivierung von Thrombin und Fibrinogen erfolgen. Da die Verwendung dieser Medikamente bei neurointerventionellen Prozeduren noch neu ist, sind die bisher erhältlichen Daten limitiert und basieren nur auf einer kleinen Patientenpopulation. Informationen aus koronaren Interventionsstudien existieren einschließlich der Nebeneffekte. Da es hinsichtlich der Antikoagulation große Ähnlichkeiten zwischen koronaren und neurointerventionellen Eingriffen zu geben scheint, sollten wir uns diese Erfahrungen zu Nutze machen.

1. Hemmung der Plättchenadhäsion und –aggregation

Eine Thrombozytenaggregationshemmung wird vorwiegend zur Prophylaxe thromboembolischer Ereignisse während der akuten und chronischen Phase der endovaskulären Therapie verwendet. Die Wirkung beruht primär auf der Inhibition von Thromboxan A₂- oder ADP-Ausschüttung oder erfolgt über eine Blockade der GP IIb/IIIa-Rezeptoren.

Acetylsalicylsäure

Acetylsalicylsäure (Aspirin®) ist das meist verbreitete Medikament zur Thrombozytenaggregationshemmung, sowohl bei koronaren als auch bei zerebrovaskulären Erkrankungen. Es wirkt durch eine irreversible Hemmung der Zyklooxygenase. Die Gabe von 100 mg führt bereits zu einer fast vollständigen Unterdrückung der Thromboxan A₂-Biosynthese. Dieser Effekt ist schnell und da die Blutplättchen kein neues Protein synthetisieren können, ist er auch permanent (Dauer 8-10 Tage, welches der Lebensdauer der Blutplättchen entspricht). Es konnte nicht gezeigt werden, dass die Gabe von höheren Aspirin®-Dosen zur Vermeidung thromboembolischer Komplikationen effektiver ist. Bei Patienten, die sich einer Mehrzahl von endovaskulären Operationen unterzogen haben, darunter Koronararterien- oder periphere Gefäßoperationen und Angioplastien, zeigte Aspirin® eine deutlich herabgesetzte Verschlussrate der Arterie oder des Transplantats. Patienten, die regelmäßig Aspirin® einnehmen müssen, haben jedoch ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende gastrointestinale Komplikationen. Bei

den genannten Komplikationen kann es sich um Blutungen, Perforationen oder andere schädigende Ereignisse handeln. Die zu berücksichtigenden Variablen, die während einer längerfristigen Aspirin®-Therapie einen vornehmlichen gastrointestinalen Einfluss besitzen, sind die Medikamentendosis, das Dosierungsintervall und die Dauer der Behandlung. Bei Aspirin® handelt es sich um einen schwachen Blutplättchenaggregationshemmer. Die von Thromboxan A₂ unabhängigen Blutplättchenaggregationswege werden nicht inhibiert, genauso wenig wie die Plättchenadhäsion oder -sekretion. Aspirin® besitzt keinen Einfluss auf Thrombin, welchem eine vorrangige Rolle bei Auftritt eines akuten ischämischen Syndroms zugesprochen wird.

Ticlopedin und Clopidogrel (orale Gabe)

Ticlopedin und Clopidogrel (Plavix®) bewirken eine Hemmung der Bindung von ADP an den Plättchenrezeptor. Dies führt zu einer direkten Inhibierung der Fibrinogen-Bindung an den GP IIb/IIIa-Komplex. Die Hemmung ist konzentrationsabhängig. Eine adäquate Inhibierung mit Ticlopedin (500 mg/Tag) oder Clopidogrel (75 mg/Tag) braucht zwei bis drei Tage. Die maximale Inhibierung erfolgt nach vier bis sieben Tagen und ist irreversibel (Dauer 8-10 Tage). Die zusätzliche Gabe von Aspirin® bewirkt einen synergistischen Effekt. Hauptkomplikation bei der Gabe von Ticlopedin und Clopidogrel ist das Auftreten von Blutungen. Des Weiteren kann es bei der Gabe von Ticlopedin zu einer Neutropenie, gastrointestinalen Symptomen sowie Hautausschlägen kommen. Bei der Gabe von Ticlopedin kommt es zu einer Interaktion mit Carbamazepin oder Phenytoin, so dass eine antiepileptische Co-Medikation reduziert werden muss.

Heparin

Dies bewirkt eine Aktivierung der AT III-Aktivität, welches zu einer Neutralisation von Thrombin führt und zur Interaktion mit den Gerinnungsfaktoren IXa, Xa, XIa und XIIa. Die Halbwertszeit von Heparin beträgt ca. 1,5 Stunden, der Effekt tritt sofort ein. Hauptnebenwirkungen sind hämorrhagischer Natur sowie eine Thrombozytopenie.

Die Thrombozytopenie tritt drei bis 15 Tage nach Beginn der Behandlung auf und sistiert in der Regel vier Tage nach Beendigung. Die Kontrolle erfolgt durch Messung der ACT (activated clotting time).

Niedermolekulare Heparine

Bei der Verwendung von niedermolekularen Heparinen lassen sich vorhersehbarere Effekte erzielen. Bei gewichtsadaptierter Dosierung ist in der Regel keine Laborkontrolle notwendig. Die Fähigkeit, eine Thrombose zu vermindern, bleibt, bei deutlich weniger Blutungskomplikationen, erhalten. Das Risiko einer heparin-induzierten Thrombozytopenie ist deutlich geringer. Ein Beispiel eines niedermolekularen Heparins ist das Fraxiparin®. Es wird auch zur Thromboseprophylaxe und zur Therapie der tiefen Beinvenenthrombose (TVT) s.c. in die seitliche Bauchwand oder in den Oberschenkel gespritzt (Abb. 19).

Gewicht in kg	Behandlung von tiefen Venenthrombosen s.c. Injektion 2-mal täglich
< 50	0,4 ml
50–59	0,5 ml
60–69	0,6 ml
70–79	0,7 ml
80–89	0,8 ml
≥ 90	0,9 ml

Orthopädische Eingriffe s.c. Injektion 1-mal täglich		
Gewicht in kg	Präoperativ und postoperativ für 3 Tage	Ab 4. post- operativem Tag
< 50	0,2 ml	0,3 ml
50–69	0,3 ml	0,4 ml
≥ 70	0,4 ml	0,6 ml

Abb. 19: gewichtsadaptierte Dosierungen von Fraxiparin® zur Behandlung der TVT und zur Thromboseprophylaxe am Beispiel orthopädischer Eingriffe.
Quelle: Fachinformation Fraxiparin® sanofi-synthelabo; 12.08.2009

3.8 Komplikationen der endovaskulären Therapie

Das endovaskuläre Verfahren birgt auch Komplikationen. Dies sind z.B. ischämische Ereignisse oder selten die Aneurysmaruptur. Thrombembolische Geschehen ereignen aus dem Aneurysma selbst, vom Coilmaterial oder vom Kathetersystem. Ein Thrombus kann durch Plättchenaggregation an den Spiralen der Platincoils entstehen. Um ein solches Geschehen frühzeitig zu entdecken und verhindern bzw. beheben zu können, ist es während der Untersuchung wichtig, das Kathetersystem zu spülen und Heparin in die Spülflüssigkeit zuzufügen. Thrombembolische Komplikationen müssen nicht immer zwingend zu neurologischen Ausfallerscheinungen führen. Qureshi et al. (98, 99) berichteten über 8,2% thrombembolischer Ereignisse während des Coilings, bei denen nur 5,4% der Patienten neurologische Auffälligkeiten aufwiesen. Die Morbidität unter endovaskulärer Therapie schwankte zwischen 3,7% und ca. 10%, die Mortalität zwischen 0% und 2,1%. Diese Zahlen wurden bewusst bei Patienten mit nicht rupturierten Aneurysmen evaluiert, um Komplikationen, die aufgrund einer SAB auftraten, auszuschließen (19, 98, 99, 130). Die bisher umfassendste Arbeit zu thrombembolischen Ereignissen bei asymptomatischen Aneurysmen konnte klinisch stumme thrombembolische Läsionen mittels DWI in 42 % nachweisen (42). Daneben spielt auch die Lokalisation des Aneurysmas eine entscheidende Rolle. Vermutungen, dass die Behandlung eines Aneurysmas an der Arteria cerebri media Bifurkation mit einer höheren Komplikationsrate vergesellschaftet ist, als die Behandlung anderorts (7% zu 3% für A. carotis communis) bestätigten sich jedoch nicht (19). Modernere DSA-Anlagen halfen die Anatomie dieser Aneurysmen besser zu beurteilen.

Die Aneurysmaruptur ist eine weitere mögliche Komplikation, die während des Verfahrens auftreten kann. In der Literatur gibt es wenige Angaben zur Häufigkeit und dem Outcome solcher Aneurysmarupturen (49, 85, 103). Die Ruptur kann einerseits während der diagnostischen Angiographie und andererseits bei der endovaskulären Versorgung durch Perforation mit dem Mikrokatheter oder durch Coilplatzierung geschehen. Die 2009 von Fiehler und Byrne veröffentlichten Zahlen berichten über ein Rupturrisiko bei endovaskulärer Versorgung von 0,5-2,4% bei asymptomatischen und von 2,3-6,5% bei rupturierten Aneurysmen (28). Die klinische

Präsentation variiert von leichtem Kontrastmittelaustritt in den Subarachnoidalraum bis hin zu einer massiven Subarachnoidalblutung mit schwerwiegender intrakranieller Hyper-tension. Im Gegensatz zum chirurgischen Clipping ist die Aneurysmaruptur in der endovaskulären Therapie weniger gefürchtet, da sie nicht nur eine seltene, sondern auch eine, durch das Einbringen von Coils, in den meisten Fällen beherrschbare Komplikation ist.

3.9 Endovaskuläre versus chirurgische Aneurysmathherapie

Anfangs wurde die endovaskuläre Therapie nur dann eingesetzt, wenn die chirurgische Durchführung zu schwer oder das Aneurysma für den Chirurgen schlecht erreichbar, vornämlich im hinteren Kreislauf lokalisiert, war. Durch die wachsende Erfahrung und voranschreitenden Weiterentwicklungen gilt die endovaskuläre Therapie heutzutage als ebenbürtige Alternative zum chirurgischen Clipping. Neurochirurgie und interventionelle Neuroradiologie sollen nicht im Wettstreit miteinander gesehen werden. Es ist vielmehr entscheidend, welche Möglichkeiten die eine, wie auch die andere Fachrichtung in ihrem Therapieverfahren sieht, jeden individuellen Aneurysmapatienten bestmöglich versorgen zu können. Hierbei ist eine fachlich qualitativ hochwertige Diskussion beider Parteien notwendig, in der sich die Gegebenheiten des zu behandelnden Falles vor Augen geführt werden und beraten werden muss, was letztendlich dem Patienten am ehesten zu Gute kommt.

Ein Vergleich zwischen Aneurysmacoiling und –clipping untersuchte die ISAT-Studie (International Subarachnoid Aneurysm Trial). Sie ist eine randomisierte, prospektive, kontrollierte internationale Studie, die endovaskuläres Coiling (n=1073) mit neurochirurgischem Clipping (n=1070) in 42 Zentren (deutsche Beteiligung in Augsburg, Dresden, Freiburg, Hamburg, Mainz und Würzburg) verglich (82). In die Studie eingeschlossen, wurden Patienten, deren rupturiertes Aneurysma für beide der Behandlungsmöglichkeiten geeignet war. Der „modified Ranking Scale“ (mRS) (Abb. 21) erbrachte nach einem Jahr den primären Endpunkt des klinischen Behandlungsergebnisses. Es wurden insgesamt 9559 Patienten mit einer

Subarachnoidalblutung erfasst. Von diesen Patienten wurden 2143 in die Studie aufgenommen und willkürlich einer der beiden Therapiemöglichkeiten zugeteilt. Es kam zu einem vorzeitigen Abbruch der Studie, da sich in der Gruppe der endovaskulär behandelten Patienten 23,7% schwer behindert bzw. verstorben verglichen mit 30,6% in der Gruppe der chirurgischen Patienten verzeichnen ließen (87, 89). So liegen für alle Studienteilnehmer Einjahresergebnisse vor, einige dieser Patienten konnten darüber hinaus sogar noch bis zu sieben Jahre nachbeobachtet werden. Der primäre Endpunkt wurde hierbei von 23,5% der endovaskulär behandelten und von 30,9% der neurochirurgisch behandelten Patienten erreicht (Abb. 20). Hieraus ergibt sich eine absolute Risikominderung um 7,4% (95%-Konfidenzintervall 3,6% bis 11,2%; $p=0,001$). In den folgenden Jahren bestätigt sich der Überlebensvorteil aus dem ersten Jahr postinterventionell. Sogar nach sieben Jahren war der Unterschied zwischen den beiden Gruppen noch signifikant, obwohl das Risiko einer Rezidivblutung nach endovaskulärem Coiling etwas höher war als nach neurochirurgischem Clipping. Die ausgewerteten ISAT-Daten ergaben aber ein sehr niedriges Risikopotential einer Nachblutung bei endovaskulär versorgten Patienten von 0,16% pro Jahr. Ebenso bestätigt eine Studie von Sluzewski et al. aus dem Jahre 2005 (118) ein ähnlich niedriges Risiko der Nachblutungsrate nach endovaskulärer Therapie von 0,32%. Die 2009 veröffentlichten Langzeitergebnisse der ISAT-Studie untermauern diese Erkenntnis. Beide Behandlungsmethoden wiesen Risiken für eine Nachblutung auf. Es gab ein erhöhtes Nachblutungsrisiko nach endovaskulärer Therapie, welches sich jedoch nicht signifikant zeigte. Daneben zeigen die 5-Jahres-Outcome-Ergebnisse erneut eine signifikant reduzierte Mortalitätsrate in der endovaskulären Gruppe verglichen mit der neurochirurgischen Gruppe (88).

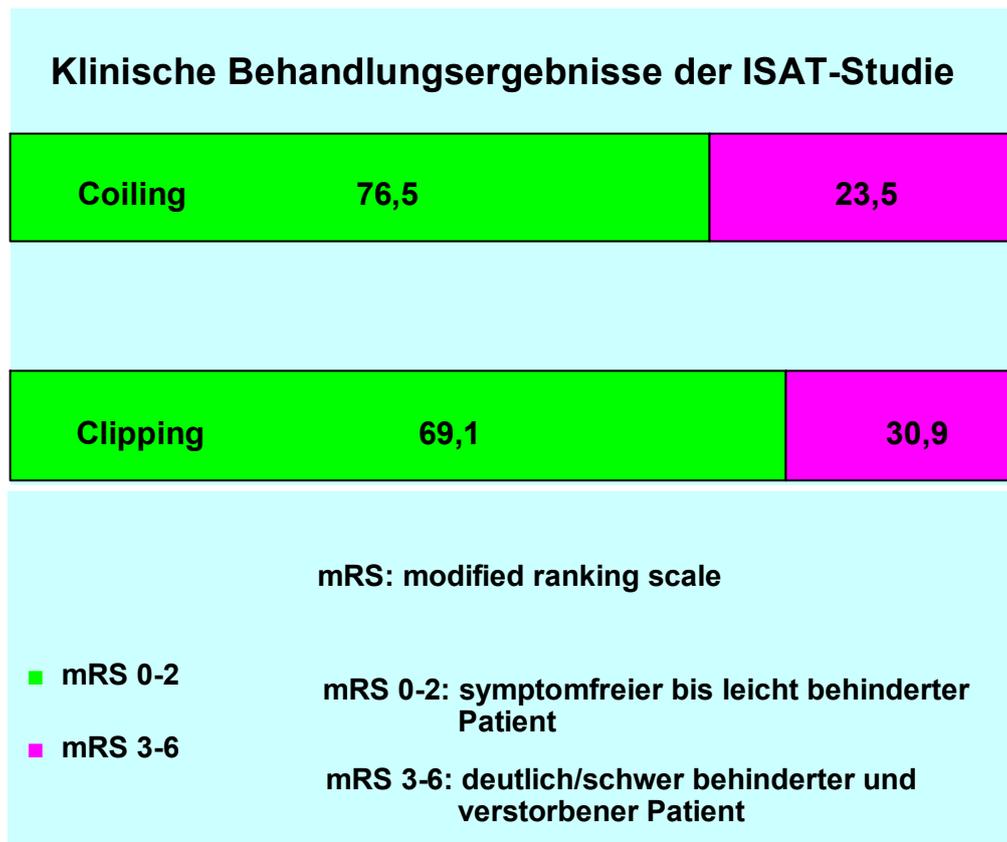


Abb. 20: *Klinische Behandlungsergebnisse der ISAT-Studie*

Die Veröffentlichung der ISAT-Studie definierte die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Neurochirurgen und interventionellen Neuroradiologen im Hinblick auf die Aneurysmabehandlung neu. An entsprechenden Zentren ist dem Coiling hierbei der Vorzug zu geben, wenn eine sichere endovaskuläre Ausschaltung des Aneurysmas technisch möglich erscheint. Patienten mit einem rupturiertem Aneurysma, ohne die Stellungnahme eines Interventionalisten, ausschließlich neurochirurgisch zu versorgen, ist mittlerweile nicht mehr zu vertreten.

modified Ranking Scale

- 0** – keine Symptome vorhanden
- 1** – trotz Symptomen, keine wesentlichen Funktionseinschränkungen, kann alle gewohnten Aufgaben und Aktivitäten verrichten
- 2** – Funktionseinschränkung geringgradig, eigene Angelegenheiten können ohne Hilfe erledigt werden, jedoch unfähig alle früheren Aktivitäten zu verrichten
- 3** – mäßiggradige Funktionseinschränkung, es bedarf einiger Unterstützung, Gehen ohne Hilfe aber möglich
- 4** – Funktionseinschränkung mittelschwer, unfähig ohne Hilfe zu gehen und ebenso unfähig für die eigenen körperlichen Bedürfnisse zu sorgen
- 5** – schwere Funktionseinschränkung, inkontinent, bettlägerig, es bedarf ständiger Pflege und Aufmerksamkeit

Abb. 21: Aufschlüsselung des modified Ranging Scale-Scores als Behinderungsskala unter Berücksichtigung des Behinderungsgrades und der Möglichkeit alltägliche Aktivitäten mit oder ohne fremde Hilfe noch ausüben zu können

4 Material und Methode

Protokoll: das Versuchsprotokoll wird in 11 Teilbereiche aufgeteilt:

1. operative Induktion der Aneurysmen an acht Tieren
 2. venöse Kontrolle der Aneurysmaentwicklung
 3. operative Freilegung des Femoralzuganges mit anschließender intraarterieller Aneurysmadarstellung
 4. Embolisation des Aneurysmas durch Stenteinsatz mit Lagekontrolle
 5. Evaluation der Stenteigenschaften
 6. Verschluss des Femoralzugangs
 7. operative Freilegung der kontralateralen Arteria femoralis zur Verlaufskontrolle nach vier Wochen mittels intraarterieller digitaler Subtraktionsangiographie
 8. operative Freilegung der Arteria carotis interna zur intraarteriellen DSA-Abschlusskontrolle
 9. Euthanasie der Tiere zur Präparatgewinnung
 10. histologische Aufarbeitung der Aneurysmen
 11. Evaluation der Bildgebung (angiographisch und histologisch) sowie Evaluation der Sichtbarkeit des Stents in der Computertomographie
-

4.1 Entwicklung des Modells

Die Auswahl des am besten geeigneten Tiermodells für die Fragestellung stellte eine Herausforderung dar.

Die Induktion von Aneurysmen im Hundemodell überzeugte nicht, da die Aneurysmen durch ein venöses Transplantatstück erzeugt werden und somit nicht der Wand eines humanen Aneurysmas entsprechen und nicht die hämodynamischen Verhältnisse wiedergeben können. Zudem stellen die Fixierungsnähte des Transplantats eine Emboliequelle dar. Ein weiterer Kritikpunkt ist der Unterschied der Gerinnungssysteme zwischen Mensch und Hund. Die gewonnen Ergebnisse würden sich nicht auf den Menschen übertragen lassen.

Die Seitenwandaneurysmen im Schweinmodell haben ähnliche Kritikpunkte. Neben dem nicht vergleichbaren Gerinnungssystem von Schwein und Mensch handelt es sich auch hierbei um den Einsatz eines venösen Patches zur Aneurysmainduktion und kann damit nicht mit einem Aneurysma arteriellen Ursprungs gleichgesetzt werden. Ebenso stellen in diesem Tiermodell die Nähte des eingebrachten Patches eine Emboliequelle dar. Daneben sind die erzeugten Aneurysmen Seitenwandaneurysmen. Beim Menschen dominieren allerdings Bifurkationsaneurysmen. Des Weiteren besitzen die Seitenwandaneurysmen des Schweins die Tendenz spontan zu thrombosieren und kommen somit auch nicht für die Evaluation des Stents in Betracht.

1999 beschrieben Altes und Cloft ein invasives Aneurysmamodell am Kaninchen, bei dem ein Aneurysma durch endovaskulären Verschluss der A. carotis communis und temporärer Inkubation von Elastase erzeugt wird, welches ebenso in Hämodynamik und Morphologie mit dem des Menschen vergleichbar ist (4, 17). Auch die Größe des aneurysmatragenden Gefäßes im Kaninchenmodell entspricht der der intrakraniellen Gefäße des Menschen. Diese experimentell induzierten Aneurysmen sind vergleichbaren Scherkräften ausgesetzt, wie die beim Menschen häufig vorkommenden Bifurkationsaneurysmen. Im Hinblick auf Homologie von Blut- und Gerinnungssystem zum Menschen zeigt sich das Kaninchen als das Tier der Wahl (4, 17). Zudem sind die Aneurysmen ohne große chirurgische Kenntnisse

induzierbar. Das Elastase-induzierte Aneurysmamodell am Kaninchen erfüllt damit die Anforderung, um bei dieser Arbeit als geeignetes Modell ausgewählt worden zu sein.

4.2 Endovaskuläres Material

Implantationsbeschreibung

Das Neurovascular Embolization Cover Device (NEC™) besteht aus einem äußerst flexiblen 316L Edelstahlgerüst, welches mit einer aufgeweiteten Polytetrafluorethylen-Hülle (ePTFE) überzogen ist. Diese Hülle ist durch sechs strahlenundurchlässige Platinmarker mit dem Gerüst verbunden (abhängig vom Durchmesser des NEC™). Diese Marker stellen gleichzeitig die Begrenzung zwischen dem Rand der Hülle und dem unbedeckten Anteil des Gerüsts dar.

Der NEC™ wird unter Durchleuchtung so in das Gefäß eingebracht und platziert, dass sich der Polytetrafluorethylen-überzogene Gerüstanteil über dem Aneurysmahals befindet und diesen vollständig bedeckt. Eine Expansion des NEC™ verschließt den Aneurysmahals und blockiert den Blutstrom in den Aneurysmasack, so dass eine Stase entsteht und schließlich das Aneurysma embolisiert (Abb. 22a-d).

Die verwendeten Herstellungsmaterialien gelten als biologisch inaktiv, was sie für eine dauerhafte endovaskuläre Implantation überaus geeignet macht.

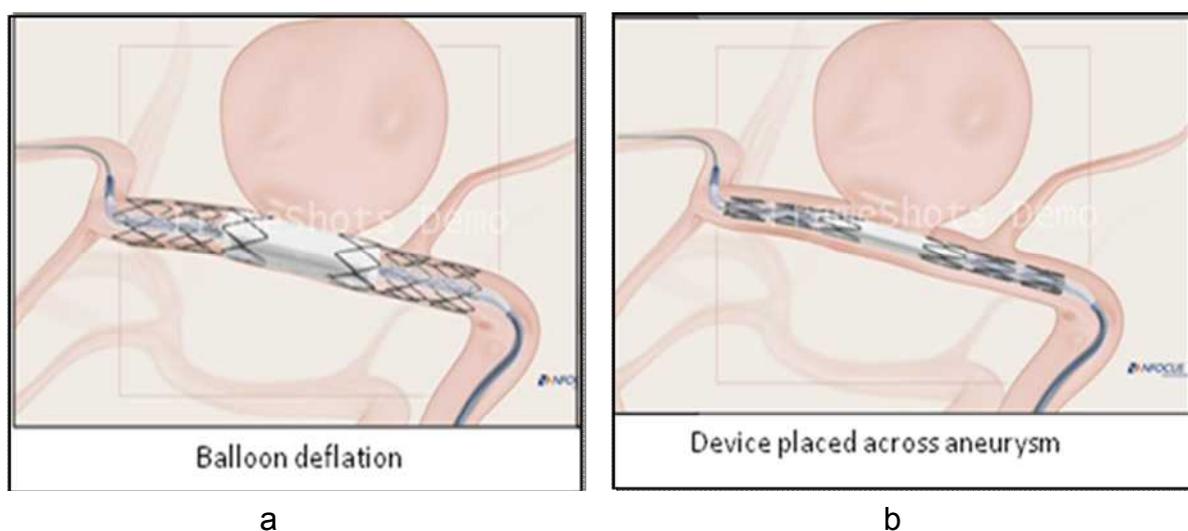


Abb. 22 a, b: schematische Darstellung der Einbringung des Stentsystems über den Mikrodraht, Platzierung des gecoverten Stentbereiches über dem Aneurysmalumen, Freisetzung des Stents

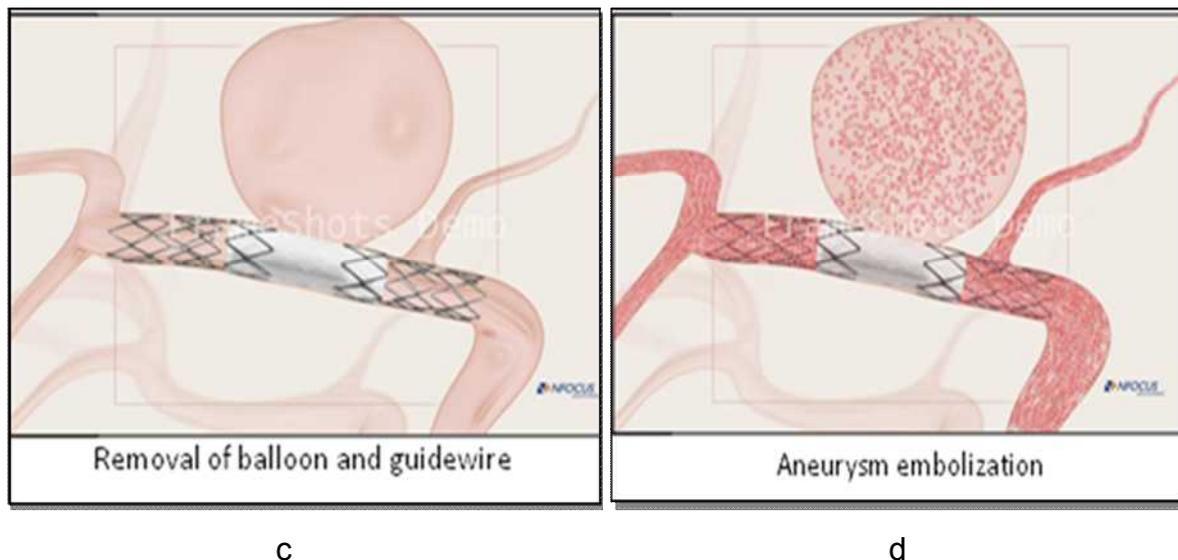


Abb. 22 c, d: Schematische Darstellung des platzierten Stents mit seinem gecoverten Anteil über dem Aneurysmalumen nach Entfernung des Mikrokatheters und des Stentzubringersystems, Veranschaulichung der erzielbaren Blutflussmanipulation. Quelle: Informationsprospekt Nfocus Neuromedical; 12.08.2009

Der Stent

Die Behandlung von Aneurysmen ist mit einer hohen Rekanalisierungsrate vergesellschaftet. Neben dem Versuch Stents mit geflochtenen Maschen („braided“ Technik) zu entwickeln wird auch versucht Stents zu entwickeln die gecovered sind, um das Aneurysma vom Blutfluss zu eliminieren. Das Pipeline Embolization Device (PED) ist ein Stent mit geflochtenen Maschen, der sich allerdings bei Implantation verkürzt. Zwar sind klinische Studien vorhanden, jedoch wird der Stent erst in den nächsten Wochen kommerziell erhältlich sein. Er wurde bisher nur im Rahmen von Studien eingesetzt. Eine vollständige Membrummantelung besitzt der Jostent® GraftMaster Coronary Stent (Abbott Vascular Laboratories, Abbott Park, Illinois, USA). Er ist für den Einsatz in Koronararterien vorgesehen, zeigt sich aber sehr steif, so dass sich dieses Prinzip des Stentdesigns schwer für den intrakraniellen Einsatz vorstellen lässt. Ein weiterer Nachteil ist die Verwendung einer 7-French Schleuse zur Einbringung dieses Stents.

Das von der Firma Nfocus Neuromedical (Palo Alto, Kalifornien, USA) entwickelte Neurovascular Embolization Cover Device (NEC™) ist eine endovaskuläre Prothese bestehend aus einem intravaskulär expandierendem röhrenförmigen Gerüst (Stent-ähnliche Struktur), das im mittleren Anteil mit einer Hülle aus gedehntem

Polytetrafluorethylen (ePTFE) künstlichen Transplantatmaterials überzogen ist. Es ist der erste Stent, der mit einer Teflonmembran beschichtet ist und dessen gecoverter Anteil sich nur über den mittleren Stentanteil erstreckt, so dass Stentmaschen an beiden Enden freiliegen. Mit diesem Prinzip wird die Idee verfolgt, das Aneurysma durch den gecoverten Anteil vom Blutfluss zu eliminieren, aber dennoch ausreichende Flexibilität durch die nicht-gecoverten Anteile des Stents zu bewahren, um diesen auch intrakraniell einsetzen zu können.

NEC™ ist auf einem hydrophilen Schnellwechsel-Ballon-Zubringungskatheter (guidewire based rapid exchange balloon delivery catheter) gelagert, um das Vorschieben und die Platzierung zu ermöglichen. Der Stent ist ballonexpandierend und sein Zubringersystem wird über einen Mikrodraht vorgeschoben (Abb. 23).

Das System wurde so entworfen, dass es mit einem im Handel erhältlichen 1,78 mm Innendurchmesser (ID) oder größerem Führungskatheter und einem 0,35 mm Führungsdraht zum Zielgefäß vorgeschoben werden kann. Richtig platziert, bedeckt es den Aneurysmahals vollständig, um so eine Blutstase zu bewirken, damit sich innerhalb des Aneurysmasackes Thromben ausbilden können, die letztendlich eine Embolisation des Aneurysmas bewirken.

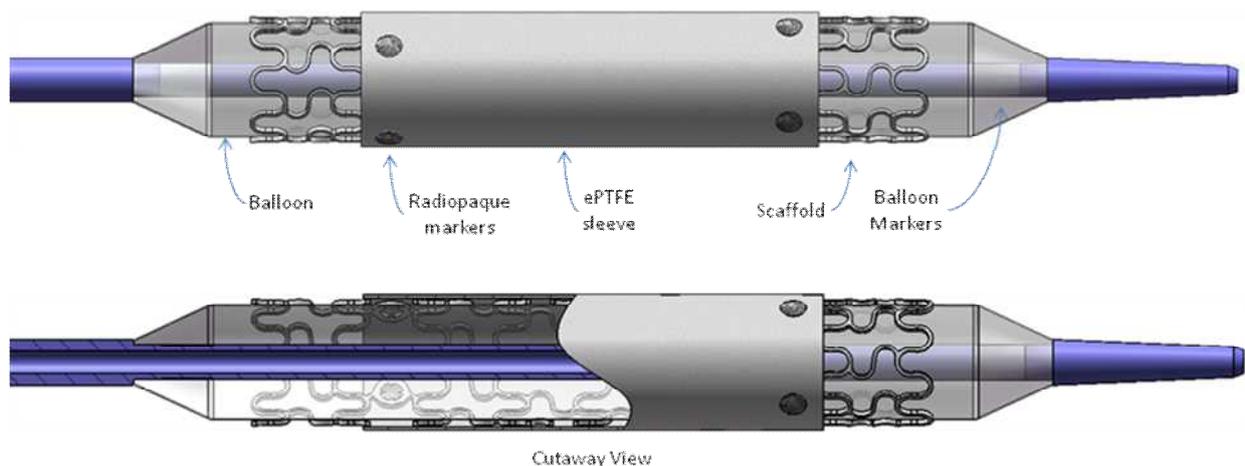


Abb. 23: Darstellung des Neurovascular Embolization Cover (NEC™) Device auf seinem ballonexpandierbaren Zubringersystem. Quelle: Informationsprospekt Nfocus Neuromedical; 12.08.2009

Stent Größen

Das NEC™ soll in fünf verschiedenen Durchmessern von 2,5 mm bis 4,5 mm erhältlich sein.

Für fünf verschiedene Devicedurchmesser können Transplantatlängen (mm)/ Gerüstlängen (mm) zwischen 4/7 und 26/30 gewählt werden (Tabelle 1, Abb. 16).

Das Gerüst des Stents ist länger als die ummantelnde Teflonmembran, um so eine längsverlaufende Verankerung des Devices im Zielgefäß zu ermöglichen und eine ausreichende Flexibilität zu bewahren.

Die Länge des Transplantats sollte so gewählt werden, dass der Aneurysmahals vollständig bedeckt wird.

Devicedurchmesser (mm) [Dimension A]	Länge Teflonmembran (Länge gesamter Stent) [Dimension C] ([Dimension B])					
	2.5	4 (7)	6 (10)	9 (13)	12 (16)	15 (19)
3.0						
3.5						
4.0						
4.5						

Tabelle 1: kombinierbare Durchmesser und Transplantatlängen der erhältlichen NEC Devices. Quelle: Informationsprospekt Nfocus Neuromedical; 12.08.2009

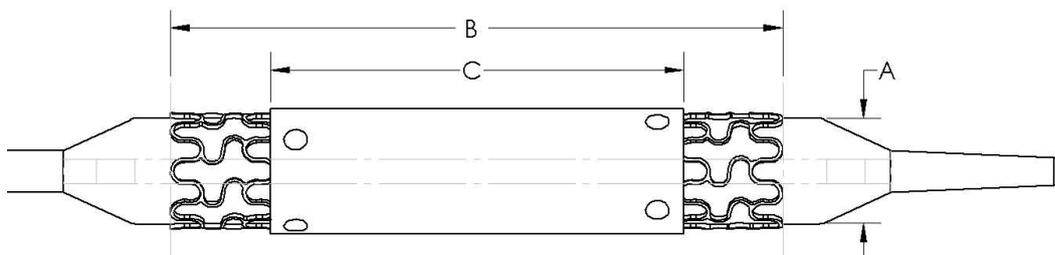


Abb. 24: Veranschaulichung der Dimensionen von Durchmesser, Transplantatlänge und gecovertem Stentbereich des NEC™. Quelle: Informationsprospekt Nfocus Neuromedical; 12.08.2009

4.3 Tierexperimenteller Teil

4.3.1 Tiere

Das Experiment wurde von der Ethikkommission der Universität des Saarlandes genehmigt. Während der Versuche wurden die rechtlichen und tierschutzrelevanten Anforderungen eingehalten. Es wurden acht Kaninchen der Rasse New Zealand White Rabbit verwendet. Das durchschnittliche Gewicht der Tiere lag bei ca. 4 kg. Die Tiere wurden in Einzelkäfigen auf einem Kunststofflochboden gehalten. Die Umgebungsbedingungen betragen ca. 21 Grad Celsius. Die Tiere wurden einer künstlichen Tag-/Nachtperiode ausgesetzt.

4.3.2 Tiernarkose

Die Tiere wurden hierfür mit einem Gemisch aus Ketamin (Ketavet; Vedco, St Joseph, Mo; Dosierung: 60 mg pro kg Körpergewicht) und Xylazin (Tranquived, Vedco; Dosierung: 6 mg pro kg Körpergewicht), das i.m. injiziert wurde, narkotisiert. Nach ca. 10 Minuten setzte die Wirkung der Anästhesie ein und hielt ca. für 30-40 Minuten an. Die empfindliche Bindehaut der Kaninchen wurde durch Applikation von Bepanthen® Augensalbe vor Austrocknung geschützt. Nach Wirkbeginn der Anästhesie wurde eine Dauerverweilkanüle in eine Ohrvene des Kaninchens gelegt (Abb. 25). Zur Aufrechterhaltung der Narkose wurde das gleiche Gemisch aus Ketamin/ Xylazin auf 10 ml NaCl 0,9% aufgezogen und dem Tier in einer für ihn angepassten Dosis über einen Perfusor kontinuierlich verabreicht (mittlere Flussrate 2,4 ml/h).

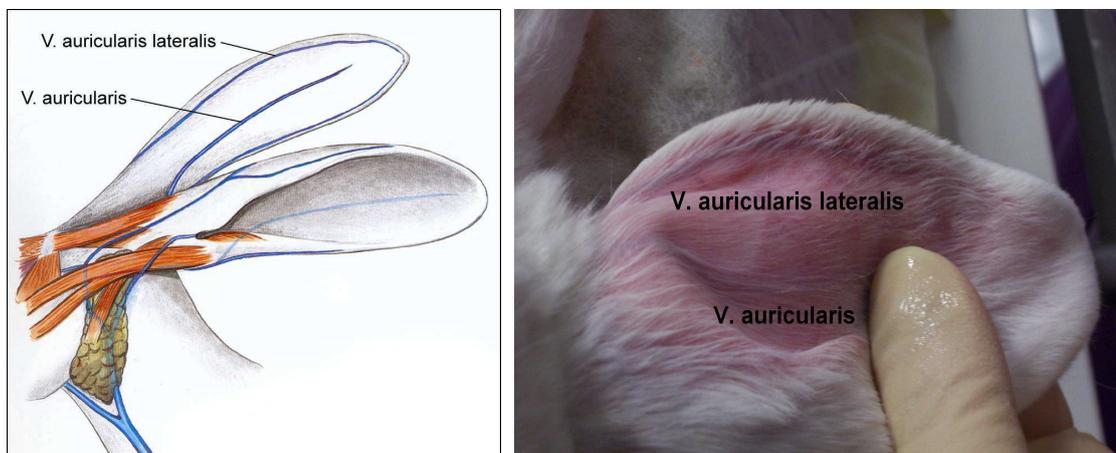


Abb. 25: anatomischer Verlauf der Ohrvene beim Kaninchen

4.3.3 Aneurysmainduktion

Zuerst erfolgte die Rasur des Halses des Kaninchens. Weiter wurde die rasierte Hautpartie mit Betaisodona®-Lösung desinfiziert und anschließend das Operationsgebiet mit einem Lochtuch steril abgedeckt. Der Nacken des Tieres wurde leicht überstreckt, damit die A. carotis communis operativ besser erreichbar war. Mit einem ca. 4 cm langen Schnitt wurde die Haut am Hals eröffnet (Abb. 18), die Muskelfaszien gespalten und die rechte A. carotis communis in ihrem anatomischen Verlauf zwischen dem M. sternocleidomastoideus und dem M. sternothyroideus in einer Länge von ungefähr 2 cm freipräpariert. Das Gefäß wurde nach Freilegung kranial und kaudal am Rand der Freilegung und im mittleren Abschnitt mit jeweils einem nichtresorbierbaren Mersilenefaden der Stärke 4-0 angeschlungen. Am kranialen Rand wurde die Arterie direkt ligiert. Kaudal der Ligaturstelle wurde mit Hilfe einer Gefäßschere in der Gefäßwand ein 2 mm großer fischmaulförmiger Schnitt eingebracht. Retrograd zur Blutflussrichtung erfolgte über diese Eröffnung die Einbringung einer 4-F Gefäßschleuse (Cordis Endovascular, Florida, USA). Die eingebrachte 4-F Schleuse wurde durch den Faden im mittleren Abschnitt fixiert. Zur Darstellung des Abgangs der Arteria carotis communis konnte nun das Gefäß mit 2-3 ml jodhaltigem Kontrastmittel (Omnipaque 300, Nycomed Amersham, Princeton, New Jersey, USA) angespritzt werden. Ein 3-F Fogartyballon (Baxter Healthcare, Kalifornien, USA) wurde unter radiographischer Kontrolle über die Schleuse bis zum Abgang der rechten A. carotis communis vorgeschoben. Zur wiederholten Lagekontrolle wurde an dieser Stelle der Fogartyballon mit einem 50/50 Gemisch aus Kontrastmittel (Omnipaque 300, Nycomed Amersham, Princeton, New Jersey, USA) und NaCl 0,9% geblockt. Nach der Blockung des Ballons wurden über einen Mikrokatheter 100 U Schweine-Elastase (Worthington Biochemical, Lakewood, New Jersey, USA) aufgelöst in einem 50/50 Gemisch aus Omnipaque und NaCl 0,9% in die Schleuse gespritzt. Es wurde mehrmals aspiriert, um eine adäquate Verteilung der Schweine-Elastase im Lumen des Gefäßes zu gewährleisten. Zur Einwirkung auf die Gefäßwand verblieb die Elastase für 20 Minuten.

Elastase ist ein Enzym, das aus einer Serinprotease besteht und Amide sowie Ester hydrolysiert. Anwendung findet die Elastase bei der Dissoziation von Bindegewebe,

das hohe Konzentrationen an Elastin vorweist wie z.B. glatte Muskelzellen, Endothelzellen und alveoläre Zellen.

Nach Verstreichen der 20 Minuten wurde der Ballonkatheter wieder entblockt und unter radiographischer Sicht aus der Schleuse entfernt. Nach Entfernung des Ballonkatheters wurde die Gefäßschleuse aus dem Gefäßlumen entfernt und das Gefäß mit dem mittleren Mersilene-faden unterhalb des zugeführten Schnittes ligiert. Der distale Randfaden wurde zur Ligatur der A. carotis communis etwas in Richtung ihres Abgangs aus dem Truncus brachiocephalicus vorgeschoben und das Gefäß an dieser Stelle ligiert, so dass sich ein sackförmiges Aneurysma ausbildete (Abb. 26).

Mittels einer Fasziennaht wurden die gespaltenen Faszien wieder verschlossen. Die Hautanteile wurden mit einer Subkutannaht adaptiert und unter zusätzlicher Verwendung von Histoacrylkleber (Ethicon) verklebt. Der vorteilhafte Einsatz von Histoacrylkleber besteht darin, dass aus der Wunde keine Fadenenden herausragen und das dem Kaninchen so keine Möglichkeit geboten wird, die Wunde eigenständig erneut zu eröffnen. Die Tiere wachten in der Regel innerhalb von 20 Minuten nach Ausleitung der Narkose auf und konnten zurück in ihre Käfige transportiert werden. Die Gesamtdauer des Eingriffs belief sich auf etwa 60 - 80 Minuten.

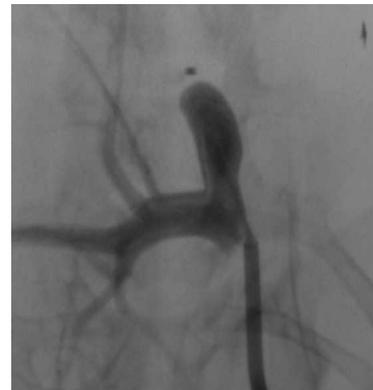


Abb. 26: *Beispiele induzierter Aneurysmen am Übergang des Truncus brachiocephalicus zur A. carotis communis rechts*

4.3.4 Aneurysmaembolisation

Freilegung der Arteria femoralis

Die Kaninchen wurden wie oben beschrieben in Narkose gelegt.

Die Kaninchen erhielten die bereits beschriebene intramuskuläre Injektion und im Anschluss zur Aufrechterhaltung der Narkose die kontinuierliche Zufuhr der Narkotika über einen Perfusor. Das rasierte Tier wurde in Rückenlage auf dem Angiographietisch mit sterilem Abdecktuch abgedeckt. Das Operationsfeld wurde ausreichend desinfiziert. Die Haut wurde nun über eine Länge von ca. 4 cm im Bereich der Leiste eröffnet (Abb. 27) Die Freilegung der A. femoralis erfolgte (Abb. 28), in dem zuerst die Bindegewebsschichten und anschließend der M. quadrizeps femoris längsgespalten wurden. Zwischen dem M. sartorius und dem M. pectineus erfolgte die Präparation der A. femoralis aus der gemeinsamen Faszie mit dem Nervus femoralis und der Vena femoralis und von ihren umliegenden Strukturen. Eine proximale Ligatur diente dem temporären Verschluss der Arterie, während des Einbringens einer 4-French Schleuse in Seldinger Technik. Ebenso wie bei der A. carotis communis diente auch hier die Gefäßschere zum Einschnitt in das Gefäß. Die Schleuse wurde mit dem proximalen Faden vorübergehend in ihrer Position fixiert. Eine distale Ligatur war für den permanenten Verschluss der A. femoralis nötig. Das operative



Abb. 27 : durchgeführter Leistenschnitt, senkrecht zum Verlauf der Femoralgefäße und des N. femoralis

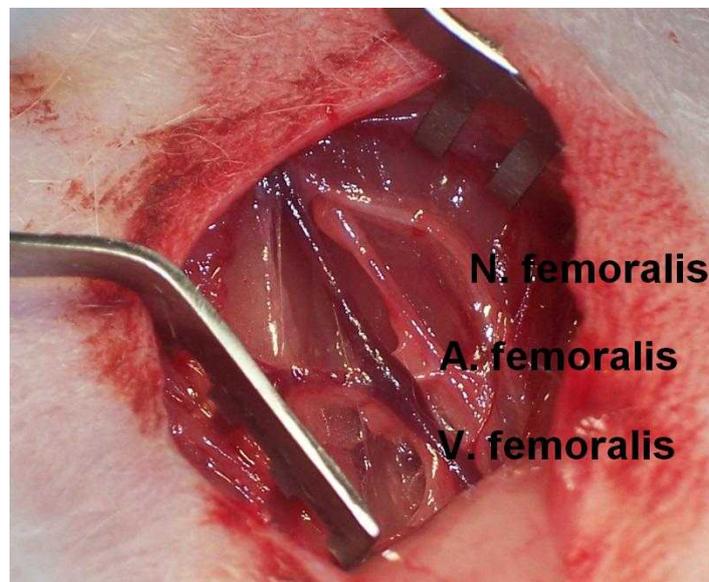


Abb. 28: eröffnete Leiste mit Sicht auf Nerv, Arterie und Vene

Vorgehen war nun soweit fortgeschritten, dass der Einsatz des endovaskulären Devices erfolgen konnte.

Interventionen

Die Intervention erfolgte frühestens 10 Wochen nach Aneurysmainduktion. Der Stentprototyp wurde über dem Aneurysmahals in die A. subclavia hineinreichend eingesetzt (Abb. 29). Um eine Thrombose zu verhindern, erhielten die Tiere mindestens zwei Tage vor der Intervention beginnend sowie über den gesamten Beobachtungszeitraum einmal täglich ASS und Plavix® in 200 ml Trinkwasser gelöst.

Unter sterilen Bedingungen wurde die rechte Arteria femoralis communis wie oben geschildert freipräpariert und eine 4-F Schleuse retrograd in das Gefäßlumen eingebracht. Die anatomischen Verhältnisse ließen keine größere Schleusenwahl zu. Ein Katheter diente sowohl als Diagnostik- als auch als Führungskatheter. Nach Darstellung

der supraaortalen Gefäße mittels DSA wurde ein hydrophiler Transcend-14-Mikrodraht (Boston Scientific, Florida, USA / hydrophilic coated guidewire), der in die A. subclavia dextra gelegt wurde, in den Führungskatheter eingebracht. Nach Positionierung des Mikrodrahtes wurde der Katheter abgestreift (Abb. 30a) und das

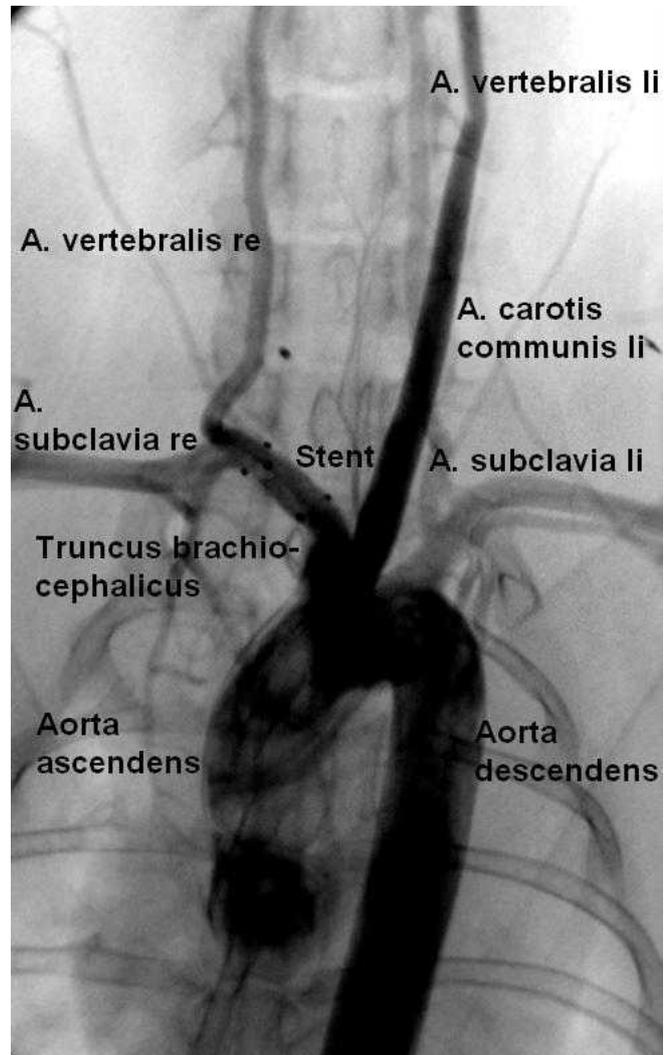


Abb. 29: angiographische Darstellung des Gefäßverlaufes mit eingebrachtem Stent nach KM-Injektion

rapid-exchange System des Stents über den Transcend eingeführt (Abb. 30b). Zur zielgenauen Positionierung wurde die sog. Roadmap-Technik verwendet (Abb. 30c). Bei 8 Tieren mit einem Aneurysma im Bereich der A. carotis communis/A. subclavia wurde ein Stent im Truncus brachiocephalicus/in der A. subclavia direkt über der Aneurysmabasis implantiert. Aufgrund der Steifheit des rapid-exchange Systems wurde unter venöser Kontrolle die Lageplatzierung des Stents vor endgültiger Ablösung noch einmal begutachtet. Nach Ablösung und Entfernung des Stentsystems wurde die Lage und Durchlässigkeit des platzierten Stents noch einmal intrarteriell kontrolliert (Abb. 30d).

Nach der Platzierung des Stentsystems und vorsichtiger Entnahme der Schleuse erfolgte der Verschluss des Gefäßes mit dem proximalen Faden. Der Hautverschluss erfolgte mit einem nichtresorbierbaren 2-0 Seidenfaden in subkutaner Einzelknopftechnik. Um eine Langzeitthromboseprophylaxe zu erzielen wurden täglich 50 mg Aspirin® sowie 20 mg Plavix® ins Trinkwasser gemischt und bis zum Versuchende fortgeführt.



Abb. 30a: *Eingeführter Mikrokatheter und Mikrodraht in die Arteria subclavia*



Abb. 30b: *Darstellung des Stentsystems und seiner Marker unter Durchleuchtung*



Abb. 30c: exakte Platzierung des Stentsystems und seines gecoverten Bereiches mittels Roadmap-Technik

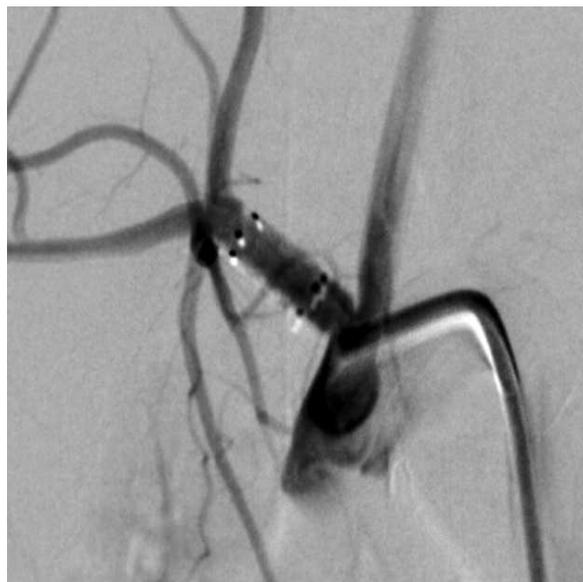


Abb. 30d: angiographische Darstellung des expandierten Stents und erfolgreicher Verschluss des Aneurysmas

4.3.5 Nachkontrolle

Tier-Nr.	Eingesetztes NEC™
1	2,5mm x 10mm
2	2,5mm x 7mm
3	3,0mm x 13mm
4	3,0mm x 13mm
5	2,5mm x 7mm
6	2,5mm x 10mm
7	3,0mm x 13mm
8	2,5mm x 10mm

Tabelle 2: Übersicht der eingesetzten NEC Stent Devices

Die arterielle DSA-Nachkontrolle wurde bei den Tieren ca. drei bis vier Wochen nach Stenteinsatz durchgeführt. Die Tiere wurden hierfür mit einer intramuskulären Injektion aus einem Gemisch aus Ketamin (Ketavet; Vedco, St. Joseph, Mo; Dosierung: 60 mg pro kg KG) und Xylazin (Tranquived, Vedco; Dosierung: 6 mg pro Kg Körpergewicht) betäubt. Da diese Narkose nur für etwa 30 Minuten vorhielt, wurde den Tieren zusätzlich über eine Dauerverweilkanüle (Optiva 2, 22G, Durchmesser 0,9 mm) in der linken Ohrvene ein Perfusor mit einer Flussgeschwindigkeit von im Mittel 2,4 ml/h angeschlossen. Dieser

enthielt ein Gemisch aus Ketamin/Xylazin auf 10 ml NaCl 0,9% aufgezogen. Dies wurde dem Tier in angepasster Dosis appliziert. Nachdem die Tiere in Narkose gelegt waren, wurde ihnen ebenfalls wieder Bepanthen® Augensalbe in die Augen appliziert, um ein Austrocknen der empfindlichen Bindehaut zu vermeiden. Zur Einbringung der Schleuse wurde die A. femoralis der kontralateralen Seite nach Rasur des Op-Bereiches wie oben bereits beschrieben freigelegt.

Zur Angiographie lagen die Hasen rücklings auf dem Behandlungstisch. Als Kontrastmittel wurden 6-7 ml Omnipaque 300 (Nycomed Amersham, Princeton, New Jersey, USA) zügig über die eingeführte 4-F Schleuse injiziert und anschließend folgten 6-7 ml NaCl-Lösung zur besseren Bolusverteilung. Gleichzeitig wurde eine DSA-Angiographie mit zwei Bildern pro Sekunde gestartet. Zur besseren Darstellung des Aneurysmas wurde, falls notwendig, die Orientierung der Röntgenröhre um einige Grade verändert.

Digitale Subtraktionsangiographie

Vor Opferung der Tiere wurde eine erneute intraarterielle digitale Subtraktionsangiographie zur Abschlusskontrolle durchgeführt. Es wurde bewusst eine intraarterielle DSA und nicht nur eine i.v. Kontrolle über die Ohrvene durchgeführt, um eine genauere Darstellung der Gefäßverhältnisse und der Lage des Stents zu erhalten. Die



Abb. 31: Anspülen des gelegten Zugangs in der linken Ohrvene zur Vorbereitung für den Anschluss des Narkoseperfusors

Tiere wurden für diese Untersuchung ebenfalls wieder zuerst mit einem i.m.-Injektionsgemisch aus Ketamin und Xylazin betäubt. Über einen Zugang in der linken Ohrvene (Abb. 31) wurde ein Perfusor angeschlossen. Dieser enthielt ein Gemisch aus Ketamin und Xylazin auf 10 ml NaCl 0,9% aufgezogen. Die mittlere

Flussrate des Perfusors betrug 2,4 ml/h. Zum Schutz der empfindlichen Bindehaut wurde dem Kaninchen Bepanthen® Augensalbe appliziert. Nach Rasur des Halses wurde die kontralaterale Arteria carotis communis unter sterilen Bedingungen freigelegt. Die Freilegung der linken A. carotis communis erfolgte wie die Freilegung der rechten A. carotis communis zur Aneurysmainduktion. Nach Fixierung der eingebrachten 4-F Schleuse konnte über diese das Kontrastmittel zur Ansicht der Gefäßverhältnisse injiziert werden (Abb. 32).



Abb. 32: *i.a.* DSA-
Abschlusskontrolle nach KM-
Injektion in die linke A. carotis
communis

Nach durchgeführter Abschlusskontrolle wurde die Schleuse aus dem Gefäßlumen entfernt und die Arterie ligiert. Die durchschnittliche Op- und Untersuchungszeit betrug jeweils etwa eine Stunde.

4.3.6 Antikoagulation der Tiere

Die Tiere bekamen zur Antikoagulation 50 mg ASS und 20 mg Plavix® in ca. 200 ml Trinkwasser aufgelöst. Diese Antikoagulation hat sich bereits in früheren Studien als effektiv erwiesen (17, 64). Die Antikoagulation wurde mindestens zwei Tage vor Intervention angesetzt und lief bis zur Opferung der Tiere.

Die Spülflüssigkeit während der i.a. Eingriffe wurde mit Heparin (5000 IE pro 500 ml NaCL) versetzt.

4.3.7 Opferung der Tiere und Gewinnung der Präparate

Durch eine intravenöse Überdosis Pentobarbital erfolgte die Euthanasie der Kaninchen. Zur histologischen Aufarbeitung wurden ihnen der Aortenbogen mit dem

Abgang des Truncus brachiocephalicus, das Aneurysma und ein Anteil der A. subclavia entnommen und in 3%-PBS gepufferter, formalinhaltiger Lösung fixiert.

4.3.8 Histologische Aufarbeitung

Methylmethacrylat-Fixierung

Die Präparate wurden mit einer modifizierten Methylmethacrylat-Methode eingebettet (Abb. 23), um die Darstellung der Gewebereaktion in direkter Umgebung zum Stent zu veranschaulichen (105). Das komplette Präparat wurde nach erfolgter Formalinfixierung in Methylmethacrylat eingebettet und nach 4-wöchiger Aushärtungsphase erhielt man einen Kunststoffblock. Mittels einer Diamantsäge ließ sich dieser Block zuschneiden. Die so erhaltene Oberfläche wurde vorsichtig geschliffen und poliert, um Unebenheiten auszugleichen. Danach wurde sie auf einem Plexiglas-Objektträger aufgeklebt. Der überstehende Gewebeblock wurde abgesägt. Das Restpräparat wurde anschließend auf eine Dicke von etwa 10 µm heruntergeschliffen und hochglanzpoliert. Die Schnitte wurden mit Toluidinblau gefärbt.

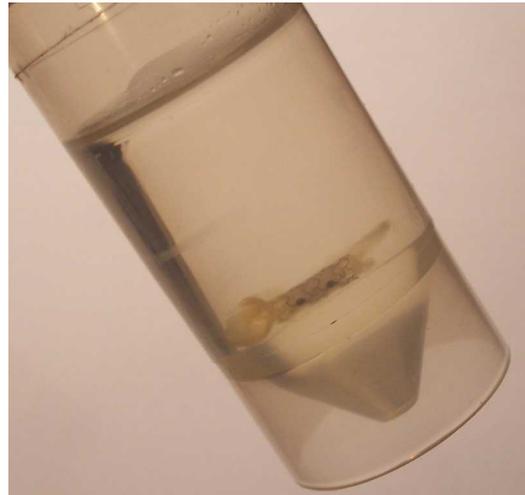


Abb. 33: *Methylmethacrylatfixiertes Stentpräparat*

5 Ergebnisse

Insgesamt wurden bei acht Kaninchen Aneurysmen induziert und ein Stent implantiert. Alle Tiere tolerierten den Eingriff gut.

5.1. Aneurysmagröße

Das von uns verwendete Modell zeigte, dass reproduzierbare Aneurysmen in einer Größe wie sie auch bei Menschen an Hirnarterien zu finden sind, erzeugt werden konnten. Die Größe der acht Aneurysmen betrug in der Breite im Mittel 3,61 mm \pm 1,30 mm einfache Standardabweichung und in der Höhe 7,41 mm \pm 2,16 mm (Tabelle 3, Diagramm 1).

	Mittelwert	Standardabweichung
	$\bar{x}_{\text{arithm}} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i = \frac{x_1 + x_2 + \dots + x_n}{n}$	$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$
Halsweite	3,19	1,18
Aneurysmabreite	3,61	1,30
Aneurysmahöhe	7,41	2,16
Quotient Breite/Höhe	0,49	-

Tabelle 3: Mittelwert und Standardabweichung der erhobenen Messgrößen

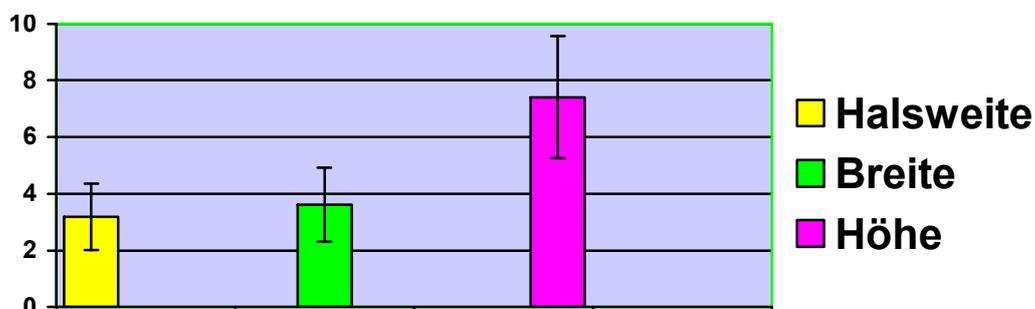


Diagramm 1: Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen der Aneurysmagrößen

Das nachfolgende Übersichtsdiagramm beschreibt die Größenverteilung der Aneurysmen im Einzelnen (Tabelle 4):

Tier-Nr	Halsweite [mm]	Aneurysmabreite [mm]	Aneurysmahöhe [mm]	Quotient Breite/Höhe
1	5,52	5,68	8,26	0,69
2	3,32	3,32	6,65	0,50
3	2,03	2,59	7,14	0,36
4	3,11	3,26	6,87	0,47
5	1,65	1,35	2,80	0,48
6	3,03	4,36	9,44	0,46
7	3,86	4,07	9,27	0,44
8	2,97	4,21	8,85	0,48

Tabelle 4: Aneurysma Größen der Tiere im Einzelnen

5.2 Bewertung des Stents

1. Beurteilung der Flexibilität, Navigierbarkeit durch das Gefäßsystem und der Entfaltung des Stents

Die Handhabung des Stents gestaltete sich bei allen acht Kaninchen unproblematisch. Die Ballonexpansion zur Stententfaltung war in allen Fällen erfolgreich. Im Bereich des Truncus brachiocephalicus führte der kurvige Gefäßverlauf zu unterschiedlichen Biegungen des



Abb. 34: Beurteilung der Sichtbarkeit des Stents unter Durchleuchtung

Führungsdrahtes, über die sich der Ballonkatheter mit aufgesetztem Stent schieben lassen musste. Bei keinem Tier wurden jedoch Reibungskräfte beobachtet, die eine Schädigung des Stents oder eine Verletzung der Gefäße herbeiführten.

2. Exakte Positionierbarkeit und ausreichende Sichtbarkeit unter Durchleuchtung

Es kam vor, dass sich die Stentmarker nur sehr knapp auf den proximalen Randbereich des Aneurysmahals projizieren ließen. Bei diesen Tieren war nach Stentimplantation auch jeweils noch eine Perfusion des Aneurysmas zu beobachten. Bei diesen Aneurysmen überspannte demnach die Teflonmembran nicht den gesamten Aneurysmahals.

Die angiographische Positionierung und Kontrolle der Lage des beschichteten Stentanteils über dem Aneurysmahals erfolgte problemlos. Die röntgendichte Markierung, die den gecoverten Stentbereich kennzeichnet, war eindeutig auszumachen (Abb. 34), ebenso ließen sich die Markierungen des Ballonkatheters deutlich abgrenzen. Die Stentmaschen waren nur begrenzt als solche sichtbar. Im Verlauf veränderten sich die Sichtbarkeit des Stents und der röntgendichten Marker in der DSA nicht. Die exakte Platzierung des beschichteten Stentanteils über dem Aneurysma-hals gestaltete sich aus der Hinsicht problematisch, dass der Stent während der Ballonexpansion wohl um 1-2 mm in der beabsichtigten Lage variiert und sich damit der gecoverte Bereich über dem Aneurysmahals verschob und in einigen Fällen ein Lumen, in das Aneurysma führend, offen blieb. Die beabsichtigte Position des gecoverten Anteils der Stents war bei zwei Tieren gut, bei drei Tieren nicht optimal platziert und bei drei Tieren eine Fehllage.

Klassifikation der Restperfusion

Grad 0	kein Verschluss des Aneurysmas
Grad I	30-50% des Lumens sind verschlossen, jedoch deutliche Restperfusion sichtbar
Grad II	70-90% des Aneurysmalumens sind verschlossen, Restperfusion über den Hals hinausreichend
Grad III	>90% verschlossen, subtotaler Verschluss, minimale Restperfusion am Aneurysmahals
Grad IV	Kompletter Verschluss des Aneurysmas

Tabelle 5: *Klassifikation der angiographischen Restperfusion der Aneurysmen nach acht Wochen*

Tier-Nr.	Klassifikationsgrad Restperfusion
1	0
2	III
3	0
4	II
5	IV
6	III
7	III
8	III

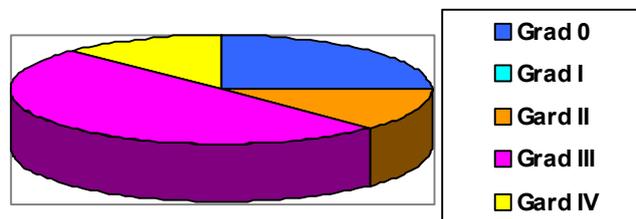


Diagramm 2: *Veranschaulichung der Grade der angiographischen Restperfusion nach acht Wochen*

Tabelle 6: *Klassifikation der angiographischen Restperfusion bei den einzelnen Tieren nach acht Wochen*

3. Stabile Lage des Stents, Stentwanderung und Veränderung im bzw. am Gefäß

Die eingesetzten NEC's legten sich in den meisten Fällen nach ihrer Entfaltung der Gefäßwand an und verursachten, soweit durch angiographische Beurteilung möglich, bei vier Tieren eine Begradigung des Gefäßes in seinem anatomischen Verlauf (Abb. 35). Nach Auswertung der DSA-Bilder war nach Stentimplantation bei sieben Tieren eine Restperfusion des Aneurysmas zu sehen. Materialfehler wurden nicht beobachtet. Es kam nie zu einem Ablösen der Teflonmembran vom Stent, auch nicht zu einem Stentbruch. Eine Stentwanderung konnte im gesamten Untersuchungsverlauf nicht beobachtet werden.



Abb. 35: Darstellung eines induzierten Aneurysmas nativ (oben) und die anschließende Manipulation des physiologischen Gefäßverlaufes nach Stenteinsatz aufgrund der Rigidität (unten)

4. Thrombogenität des Stents

Im Stentlumen kam es bei einem Tier direkt nach Implantation zur Ausbildung eines Thrombus (Abb. 36), was sich in der Angiographieserie darstellte. In der Kontrastmittelserie der DSA konnte aber der Fluss im Stentlumen beobachtet werden. Das Vorliegen eines Thrombus führte zu einer Aussparung des Flusses in diesem Bereich. Vor Eintritt in den Stent und nach Austritt stellte sich der Fluss

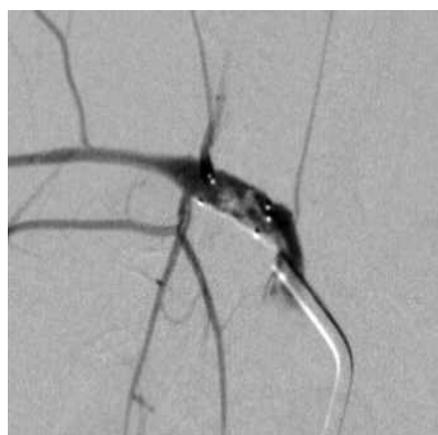
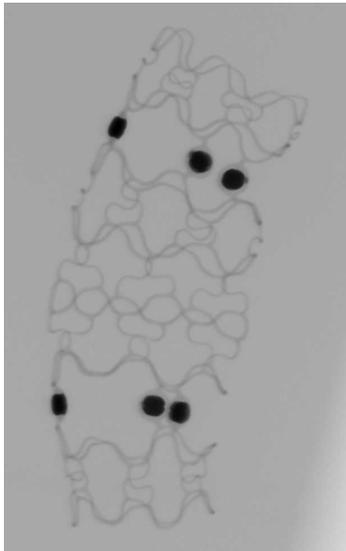


Abb. 36: Beobachtung einer partiellen „in-stent“-Thrombusbildung direkt nach Implantation bei einer Angiographieserie

regelgerecht dar. Nach Gabe von 250 IE Heparin löste sich der Thrombus jedoch auf.

5. Sichtbarkeit und Artefakte des Stents in der Bildgebung



Der Designaufbau des Stents verspricht eine gute Darstellung in der nicht-invasiven Bildgebung. Seine röntgendichten proximalen und distalen Markierungen ließen eine gute Beurteilung zu, ob der gecoverte Stentbereich über dem Aneurysmalumen platziert lag. Zudem ließ sich die Durchgängigkeit des Stentlumens gut beurteilen. In unserer Serie konnte der Stent mittels CT-Bildgebung dargestellt werden. Der Stent war sehr gut sichtbar. Es kam zu keinen relevanten Metallartefakten.

Abb. 37: Darstellung des Stents in der CT-Bildgebung

5.3 Histologische Ergebnisse

Die histologische Beurteilung bezieht sich auf die Untersuchung einer Schnittebene und muss deswegen im Zusammenhang mit den Ergebnissen der Angiographie gesehen werden.

Die histologische Untersuchung der Aneurysmapräparate ergab eine gute Okklusion in vier Fällen mit Ausbildung von organisiertem Thrombus innerhalb des Aneurysmalumens. Histologisch zeigte sich in diesen Fällen, dass die Membran den Aneurysmahals vollständig abdeckte (Abb. 38 a-c).

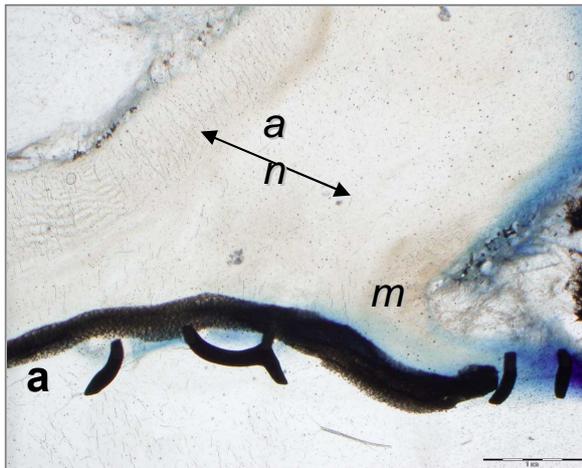
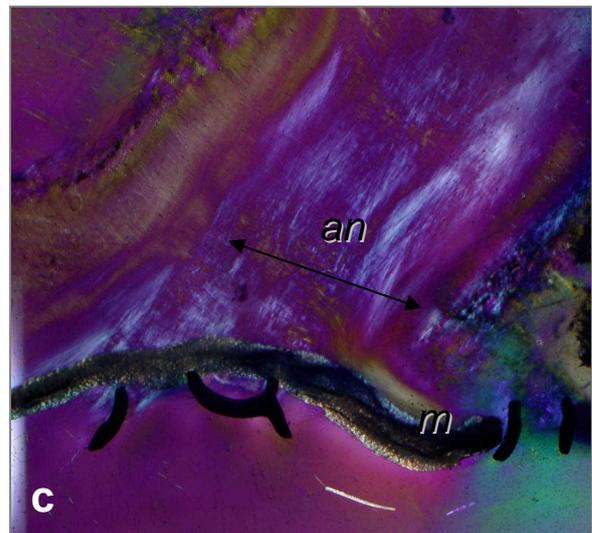
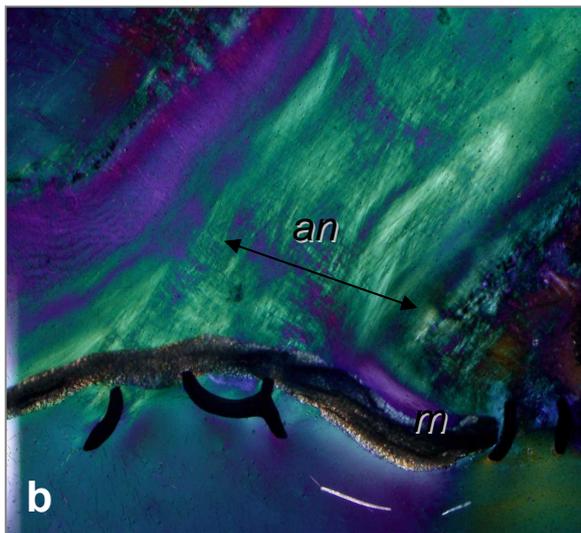


Abb. 38 a-c: Die ePTFE-Membran (m) bedeckte den Aneurysmahals (an) vollständig. Das Aneurysma war zum Zeitpunkt von acht Wochen mit organisiertem Thrombus ausgefüllt.

a: Toluidinblau im Hellfeld
b, c: unter polarisiertem Licht



Teilweise zeigte sich, dass die organisierten Thromben im Aneurysmalumen noch altes organisiertes Blut enthielten (Abb. 39).

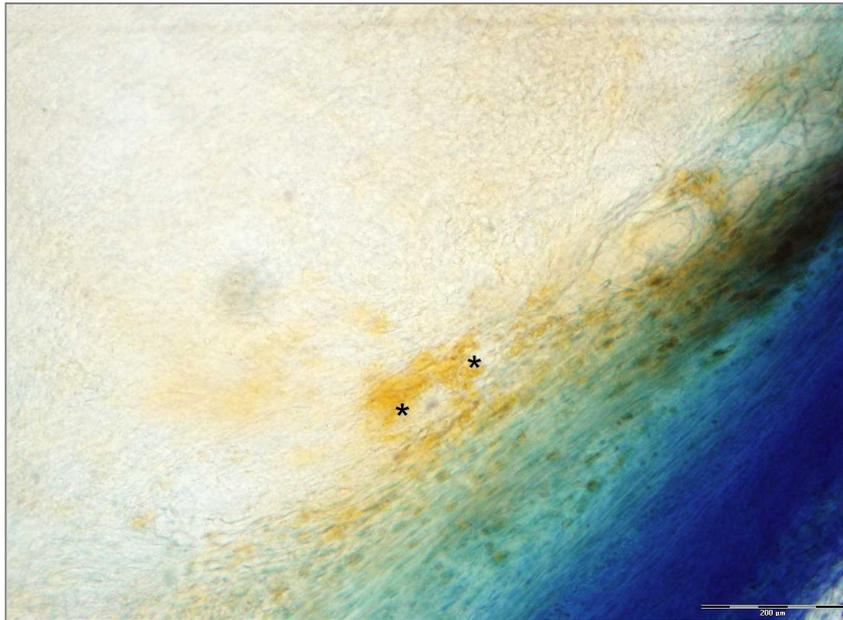


Abb. 39: Einige organisierte Thromben im Aneurysmalumen enthielten altes organisiertes Blut z.B. Hämosiderin (*)

Vier Aneurysmen waren nur teilweise mit organisiertem Thrombus ausgefüllt. Bei diesen Aneurysmen zeigte sich eine nur partielle Obliteration des Aneurysmalumens. Das Aneurysmalumen enthielt weiterhin frisches Blut (Abb. 40).

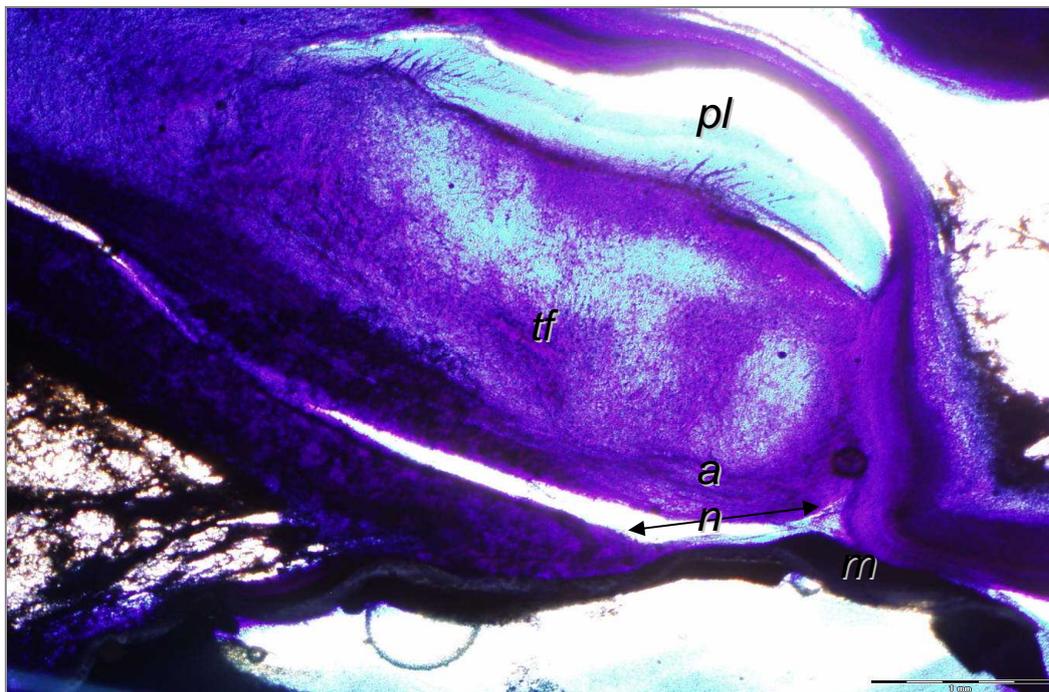


Abb. 40: Einige Aneurysmen zeigten eine nur partielle Obliteration des Aneurysmalumens durch Thrombusausbildung (tf), daneben verlief ein persistierendes Lumen (pl) gefüllt mit frischem Blut

Der Stent interagiert mit der Gefäßwand. Es kam zu einem physiologischen Einwachsen der Stentstreben und der Teflonmembran unter Ausbildung einer Neointima (Abb. 41). Eine Entzündungsreaktion konnte nicht beobachtet werden. In der histologischen Untersuchung konnte weder eine überschießende Intimaprolieration noch eine Stentthrombose beobachtet werden.

Auch wurde in keinem Fall ein Ablösen der Teflonmembran oder eine Thrombusauflagerung auf der Membran beobachtet. Es kam nie zu einem Stenbruch.

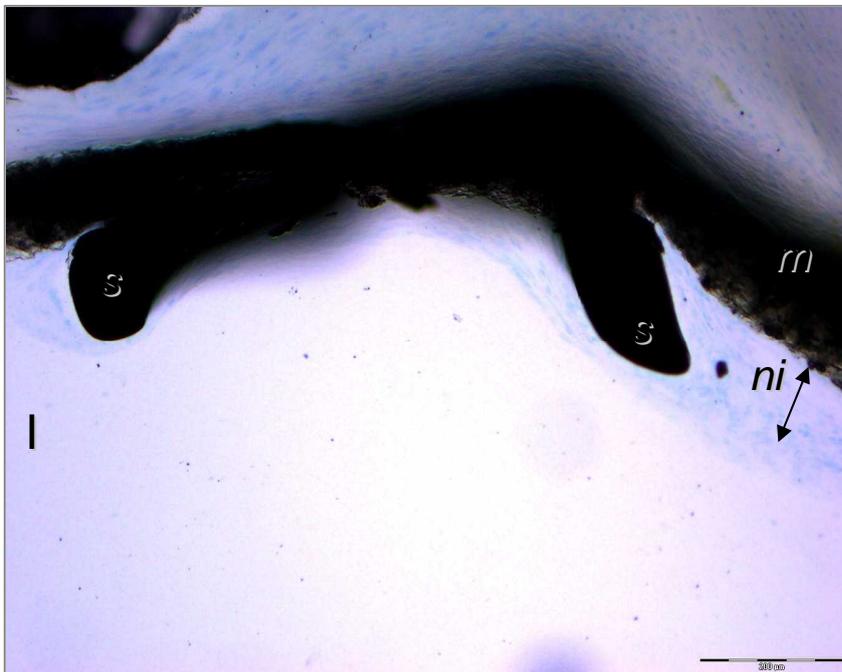


Abb. 41: Eine dünne Schicht Neointima (ni) bedeckte das Lumen des Stents samt ePTFE-Membran (m) und Stent (s)

5.4 Ergebnisse der Tiere im Einzelnen

Angiographische Ergebnisse

Hase Nr.	V	F	P	AO direkt	AO 4 Wo	AO 8 Wo	GV	T
1	++	--	--	--	--	--	∅	∅
2	++	-	-	-	+	+	ja	∅
3	++	-	--	-	--	--	ja	∅
4	++	--	--	--	-	-	ja	∅
5	++	-	++	++	++	++	∅	∅
6	++	-	-	--	-	+	∅	∅
7	++	-	+	-	-	+	ja	∅
8	++	-	-	-	+	+	∅	∅

V – Sichtbarkeit (Visibility)

F – Flexibilität

P – Platzierbarkeit des Stentes

AO direkt – Aneurysmaokklusion nach Stentimplantation

AO 4 Wo – Aneurysmaokklusion nach vier Wochen

AO 8 Wo – Aneurysmaokklusion nach acht Wochen

GV – Gefäßverlagerung

T – Thrombusauflagerungen

++ sehr gut

+ gut

- ausreichend

-- mangelhaft

Tabelle 7: Zusammenfassung der angiographischen Beurteilungen bei der Evaluation des NEC Devices in den einzelnen Tieren

Histologische Ergebnisse

Hase Nr.	Aneurysma- okklusion	Thrombus- organisation	Intima- hyper- plasie	Auflager- ung auf Membran	Thrombus- bildung im Stentlumen
1	--	--	∅	-	∅
2	++	++	∅	-	∅
3	-	--	∅	-	ja
4	-	-	∅	-	∅
5	++	++	∅	-	∅
6	-	-	∅	-	∅
7	++	++	∅	-	∅
8	++	++	∅	-	∅

++ sehr gut

+ gut

- ausreichend

-- mangelhaft

Tabelle 8: Zusammenfassung der histologischen Beurteilungen bei der Evaluation des NEC Devices in den einzelnen Tieren

Tier 1

Dem Kaninchen wurde das Aneurysma am Scheitelpunkt des Truncus brachiocephalicus zum Abgang der A. carotis communis dextra induziert. Am 13.8.08 erfolgte dann der Einsatz des gecoverten Stents. Als Vorbereitung hierfür erhielt das Tier ab dem 11.8.08 50 mg ASS und

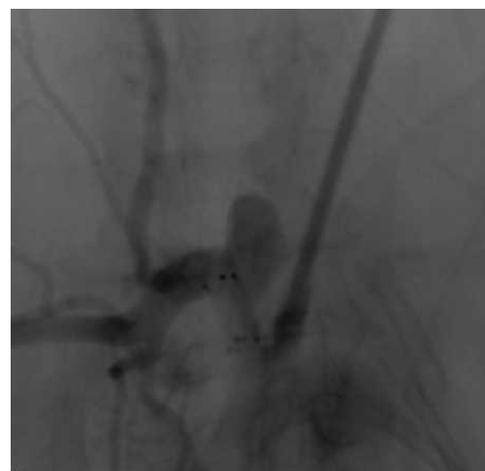


Abb. 42: Direkt durchgeführte Angiographie nach Stent-implantation zeigte das Aneurysma weiterhin perfundiert

20 mg Plavix® aufgelöst in 200 ml Trinkwasser zur Antikoagulation, dies wurde bis zum Tag der Explantation fortgesetzt. Vier Wochen nach Stenteinsatz erfolgte die angiographische Kontrolle über den linken Femoralzugang. Bei dieser Kontrolle zeigte sich, wie auch schon bei Stenteinsatz gesehen (Abb. 42), eine nahezu vollständige Perfusion des Aneurysmas aufgrund einer Stentfehlage. Der gecoverte Bereich überdeckte den Aneurysmahals nicht vollständig, ein Teilbereich des Lumens wurde nur von den durchlässigen Stentmaschen überragt. Damit liegt der Stent inadäquat. Ein Problem war auch die Länge des Stents. Bei diesem Tier wurde ein Stent mit Gesamtlänge

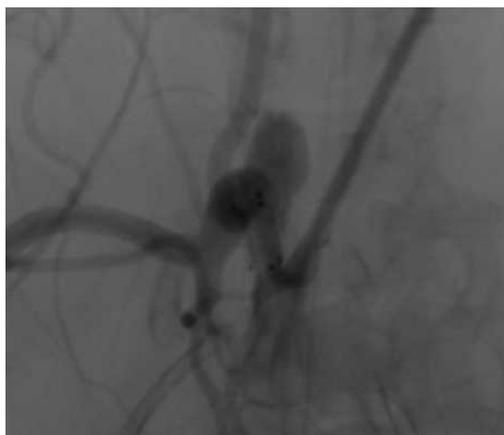


Abb. 43: Darstellung des Aneurysmas mit einer Halsbreite von 5,52 mm. Die gewählte Länge der Teflonmembran mit 6 mm schien zu kurz nach proximaler Verlagerung des Stents aufgrund eines Gefäßkinkings distal

von 10 mm eingesetzt, wobei der gecoverte Bereich nur 6 mm betrug. Der Aneurysmahals wurde von uns mit 5,52 mm vermessen (Abb. 43). Angiographisch zeigte sich ein deutliches Gefäßkinking distal des Aneurysmahalses im nativen Bild. Anscheinend konnte sich der Stent diesem kurvigen Gefäßverlauf nicht anpassen. In der Kontrolle nach vier Wochen konnte teilweise von einer Thrombosierung des Aneurysmas ausgegangen werden, jedoch zeigte sich, dass das Aneurysma nach acht Wochen weiterhin fast vollständig perfundiert war (Abb. 44).

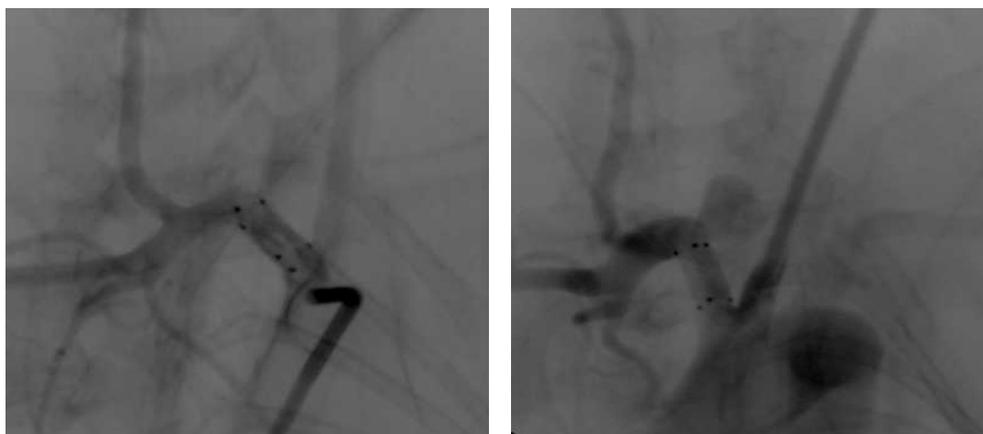


Abb. 44: Die Kontrollen mittels digitaler Subtraktionsangiographie nach vier Wochen (linkes Bild) und nach acht Wochen (rechtes Bild) zeigten weiterhin eine Restperfusion des Aneurysmas

Tier 2

Nach Aneurysmainduktion erhielt auch dieses Tier ab zwei Tage vor Intervention die notwendige Antikoagulation bestehend aus ASS und Plavix® ins Trinkwasser gemischt. Nach Stentimplantation ließ sich ein Restfluss in das Aneurysmalumen beobachten. Die arterielle Kontroll-DSA vier Wochen später zeigte keine Restperfusion des Aneurysmas mehr. Soweit es die angiographische Beurteilung der Platinmarker zuließ, saß der beschichtete Stentanteil am proximalen Aneurysmahals knapp aber ausreichend über dem Aneurysmalumen. In der Abschlusskontrolle nach acht Wochen ließ sich ebenso keine Perfusion des Aneurysmas nachweisen.

Tier 3

Diesem Kaninchen wurde am 14.8.08 das Aneurysma induziert. Die Stentimplantation erfolgte am 25.10.08. Das Tier erhielt ab drei Tage vor Stentimplantation 50 mg ASS und 20 mg Plavix® in 200 ml Trinkwasser gemischt. Die Stentmarker waren bei diesem Tier abschließend mit dem proximalen Teil des Aneurysmalumens auszumachen. Postinterventionell ließ sich bei diesem Tier eine partielle „in-stent“-Thrombose beobachten. Diese verschwand nach Gabe von 250 IE Heparin und war auch in den nachfolgenden Kontrollangiographien nicht mehr nachweisbar. Die erste Kontrolle nach vier Wochen führten wir bei diesem Tier arteriell über einen Zugang in der linken Leiste durch. Hier zeigte sich eine deutliche Zunahme der Aneurysmaperfusion gegenüber dem Ergebnis nach Stentimplantation. Bei der arteriellen Abschlusskontrolle über die linke Femoralarterie war die Restperfusion unverändert zur Kontrollangiographie.

Tier 4

Die Aneurysmainduktion erfolgte am 14.8.08 und der Stenteinsatz daraufhin 10 Wochen später. Dieses Tier erhielt ebenso ab drei Tage vor Intervention bis Explantation die Antikoagulation bestehend aus 50 mg ASS und 20 mg Plavix®. Nach Stentimplantation ließ sich eine Restperfusion beobachten. Der Stent legte

sich mit seinem proximalen Anteil sachte der Gefäßwand an, ließ jedoch einen Strom in den Aneurysmasack zu. Die erste postoperative Kontrolle zeigte eine Abnahme dieses Einstromes, so dass eine Thrombosierung wahrscheinlich war. In der Abschlusskontrolle nach acht Wochen persistierte diese Restperfusion.

Tier 5

Dem Kaninchen wurde ein Aneurysma im Bereich des Abgangs der rechten A. carotis communis induziert. Ab dem 12.6.08 erhielt das Tier täglich die benötigte Antikoagulation von 50 mg ASS und 20 mg Plavix® in 200 ml Trinkwasser gemischt. Die Stentimplantation erfolgte daraufhin drei Tage später. Unsere erste arterielle DSA-Kontrolle erfolgte am 17.7.08. Die Abschlusskontrolle fand am 12.8.08 statt. Es konnte keine Restperfusion des Aneurysmas ausgemacht werden, so dass von einer vollständigen Okklusion ausgegangen werden konnte. Der Stent lag mittig über dem Aneurysmalumen.

Tier 6

Nach Aneurysmainduktion erfolgte am 15.06.08 der Stenteinsatz. Dieses Tier erhielt ab drei Tage vor Intervention bis zum Tag der Explantation eine Antikoagulation mit der gleichen Menge an ASS und Plavix® wie auch die anderen Tiere. Nach Stentimplantation ließ sich eine das Aneurysma nahezu vollständig ausfüllende Restperfusion beobachten. Die proximalen Marker des Stents projizierten sich auf die proximale Ausstülpung des Aneurysmasackes. Die erste postoperative Kontrolle nach vier Wochen führten wir bei diesem Tier arteriell über die linke Femoralarterie durch. Hierbei war noch ein minimaler Bluteinstrom in das Lumen am Halsbereich sichtbar. In der Abschlusskontrolle konnte keine Perfusion mehr beobachtet werden.

Tier 7

Nach Aneurysmainduktion am 14.8.08 erfolgte 10 Wochen später der Stenteinsatz. Auch dieses Tier erhielt ab drei Tage vor Intervention die notwendige Antikoagulation bestehend aus ASS und Plavix® ins Trinkwasser gemischt. Nach Stenteinsatz konnte eine kleine Restperfusion des Aneurysmas im Halsbereich beobachtet werden, die sich in der Erstkontrolle nach vier Wochen noch zeigte, sich allerdings später bei der Abschlusskontrolle nicht mehr nachweisen ließ. Der gecoverte Stentbereich stellte sich regelrecht den Aneurysmahals bedeckend dar. Wir gehen aufgrund des angiographischen Bildmaterials davon aus, dass sich im Laufe der Zeit ein Thrombus innerhalb des Aneurysmalumens gebildet hat, der zu einer vollständigen Okklusion führte.

Tier 8

Der Stenteinsatz erfolgte am 15.6.08 nach erfolgreicher Aneurysmainduktion. Auch dieses Tier erhielt eine Antikoagulation mittels ASS und Plavix® ab drei Tage vor Stentimplantation. Es zeigte sich eine Restperfusion des Aneurysmas nach Stenteinsatz. Bei der Kontrolle nach vier Wochen sowie auch in der Abschlusskontrolle war keine Perfusion mehr zu sehen. Der Stent projizierte sich mit seinen distalen Markern auf den hinteren Ausstülpungsbereich des Aneurysmahalses.

5.5 Zusammenfassung der Ergebnisse und Bilanz

Bei allen acht Tieren wurde erfolgreich ein Aneurysma am Abgang der A. carotis communis dextra aus dem Truncus brachiocephalicus induziert. Diese Aneurysmen wurden mit dem Neurovascular Embolization Cover (NEC™, Nfocus Neuromedical, Palo Alto, Kalifornien, USA) versorgt. Die Tiere erhielten alle mindestens zwei Tage vor Stentimplantation, bis zum Zeitpunkt der Explantation eine Antikoagulationstherapie bestehend aus 50 mg ASS und 20 mg Plavix®, welches in 200 ml Trinkwasser aufgelöst wurde. Der Stenteinsatz erfolgte frühestens 10 Wochen nach

Induktionsdatum. Zwischen Stenteinsatz, der ersten Kontrollangiographie und der Abschlusskontrolle lagen jeweils vier Wochen. Alle Tiere tolerierten die Eingriffe gut. Keines verstarb frühzeitig.

Der Stenteinsatz gestaltete sich hinsichtlich der Führung durch das Gefäßsystem problemlos. Das System ließ sich ohne Komplikationen und mit geringer Friktion durch die Gefäße manövrieren. Es kam zu keiner Verletzung der Gefäße. Die Positionierung des gecoverten Stentbereiches über dem Aneurysmahals konnte durch die angebrachten Platinmarker radiologisch eindeutig ausgemacht werden. Alle Stents ließen sich gut expandieren. Nach Expansion des Stents zeigte sich häufig eine Verschiebung in der beabsichtigten Lage. Dabei verlagerte sich der Stent nach distal oder nach proximal. Gerade in kurvigen Bereichen dominierte die Steifheit des Stents, resultierend in einer Gefäßbegradigung. Der Einsatz eines Stents im intrakraniellen Bereich erfordert hohe Ansprüche. Neben einer hohen Flexibilität muss man sich auf den Ablösemechanismus verlassen können. Der verwendete Stent zeigte eine gute Durchlässigkeit ohne überschießende Intimaproliferation, was sich auch in der Bildgebung und der Histologie bestätigte. Es konnte nur in einem Fall eine partielle „in-stent“-Thrombose beobachtet werden. Es kam in keinem Fall zu einer Intimahyperplasie, ebenso war keine Thrombusauflagerung auf der Teflonmembran festzustellen. Bildgebungstechnisch war der Stent aufgrund seiner Konstruktion auch in der Computertomographie gut darstellbar, ohne wesentliche Artefakte zu verursachen.

6 Diskussion

Experimentell induzierte Aneurysmen sollten neben ähnlichem Verhältnis in Größe und dem Aufbau der Aneurysmawand idealerweise auch ähnlichen hämodynamischen Kräften und vergleichbarem Gerinnungssystem ausgesetzt sein, wie man sie bei zerebralen Bifurkationsaneurysmen des Menschen vorfindet (2, 33, 67, 68, 69, 73). Ebenso sollte das radiologische Erscheinungsbild vergleichbar sein. Das Elastase-induzierte Aneurysmamodell ist für die Bewertung neuer endovaskulärer Materialien besonders gut geeignet, allerdings muss bedacht werden, dass es sich um eine extrakranielle Gefäßausstülpung handelt. Ihre Katheterisierung ist nicht direkt mit der, der intrakraniellen Gefäße vergleichbar. Hier sind Gefäße oftmals stark elongiert und gewunden. Die eingesetzten Materialien werden hinsichtlich ihrer Flexibilität im Tierversuch nicht so stark beansprucht wie es die Herausforderung der Einbringung eines Stents z.B. in die Atlasschleife im Gefäßverlauf der A. vertebralis oder in den Karotissiphon beim Durchtritt der A. carotis interna durch die Schädelbasis darstellen würde. Ebenso reagieren intrakranielle Gefäße empfindlicher hinsichtlich der Ausbildung eines möglichen Spasmus als extrakranielle. Eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Gefäßspasmus kann nur unzureichend getroffen werden. Während unserer Interventionen konnten keine extrakraniellen Gefäßspasmen beobachtet werden. Das induzierte Aneurysma befindet sich am Truncus brachiocephalicus, wobei der Blutstrom aus der Aorta unmittelbar auf den Hals der experimentell erzeugten Gefäßausstülpung gerichtet ist, was die Ausbildung thrombembolischen Materials innerhalb des Lumens beschränken sollte. Es entstehen entsprechende hämodynamische Kräfte, wie sie auch bei intrakraniellen Bifurkationsaneurysmen des Menschen wirken. Bei intrakraniellen Aneurysmen des Menschen sind komplizierte Gefäßaufzweigungen oder unklare Gefäßabgänge zu beobachten. Bildgebungstechnisch sitzt das Aneurysma an einer kaum von knöchernen Strukturen umgebenen Stelle, während es bei der Darstellung von intrakraniellen Gefäßen durch die hohe Masse der Schädelbasis und des umliegenden Schädelknochens zudem zu bildtechnischen Schwierigkeiten in den Schnittbildverfahren kommen kann.

Für die Arbeit wurde den Tieren experimentell ein Aneurysma induziert. Beim Menschen verursachen angeborene oder konstitutionelle Gefäßwandveränderungen oder -defekte die Entstehung eines Aneurysmas. Bei der Versorgung vorgeschädigter, oftmals arteriosklerotischer Arterien besteht ein deutlich erhöhtes Risiko einer Dissektion oder anderer Gefäßwandverletzungen (123, 140). Ein echtes Aneurysma des Menschen unterliegt einem progredienten Wachstum mit der Gefahr der Rekanalisation und dem Auftritt einer Blutung (131), während das am Tiermodell erzeugte Aneurysma nach sechs Wochen keine Größenprogredienz mehr zeigt (82). Bei dem Tiermodell arbeitet man an unrupturierten Aneurysmen, wobei die endovaskuläre Behandlung zu einem hohen Prozentsatz bereits rupturierte Aneurysmen betrifft.

Der weitgehend nicht-traumatische Entstehungsprozess eines Aneurysmas ohne Arteriotomie und Gefäßnaht bewahrt die Integrität und die Funktion des Endothels v. a. im Halsbereich und reduziert damit die Gefahr einer PDGF-vermittelten Narbenbildung bzw. einer sich durch Gewebemanipulation ausbildenden Obliteration in der Halsregion. Die resultierende Ausdünnung der Gefäßwand mit Auftrennung der Lamina elastica interna, dem konstanten Übergang in eine intakte Gefäßwand und der thrombosierte Dom der Gefäßausstülpung sind für intrakranielle Aneurysmen kennzeichnend, auch dies zeigt unser Modell.

Die endovaskuläre Therapie gehört in der heutigen Zeit zu den Standardverfahren der Behandlung von intrakraniellen Aneurysmen. Bis vor wenigen Jahren war das chirurgische Clipping noch die einzig verfügbare Behandlungsmethode. Zu dieser Zeit gab es immer wieder Ansätze alternative endovaskuläre Therapien zu entwickeln, von denen man sich versprach, dass die Intervention den Patienten weniger belasten sollte als eine Operation. Durch das Aufsetzen eines Clips kann es zum Verschluss kleiner perforierender Arterien kommen, welches häufig eine Schwierigkeit bei Basilariskopfaneurysmen und Aneurysmen der A. communicans anterior darstellt. Die oftmals postoperativ auftretenden neuropsychologischen Symptome von behandelten Aneurysmen sind bei dem Einsatz von Coils schwächer ausgeprägt (47, 51, 72).

Einen raschen Einsatz vermehrter endovaskulärer Therapie bei Aneurysmen wurde auch durch die fortschreitende Entwicklung hinsichtlich Material und Methode erreicht. So verdeutlichen große Studien wie ISUIA (International Study of Unrupted Intracranial Aneurysms) und ISAT (International Subarachnoid Aneurysma Trial) die Effektivität und Effizienz dieser Behandlungsform und rücken die endovaskuläre Therapie weiter in die dominierende Position. Auch die 2009 veröffentlichten Ergebnisse des Long-term Follow up's der ISAT-Studie bestätigen in der 5-Jahres-Outcome-Beurteilung eine signifikant reduzierte Mortalitätsrate für Patienten mit endovaskulär versorgtem Aneurysma gegenüber einem geclippten Aneurysma. Beide Behandlungsmethoden wiesen Risiken für eine Nachblutung auf. Es gab ein erhöhtes Nachblutungsrisiko nach endovaskulärer Therapie, welches sich jedoch nicht signifikant zeigte. (88)

Es gibt allerdings Aneurysmen, die aufgrund ihrer Größe, Konfiguration und Lokalisation die Ärzte chirurgisch als auch endovaskulär vor eine schwierige Behandlungsaufgabe stellen. Ein Beispiel hierfür wären die breitbasigen Aneurysmen. Durch ihre ungünstige „neck-to-dome Ratio“ kann bei der Versorgung der Gefäßaussackung mittels Platincoils eine Protrusion dieser Spiraldrähte in das aneurysmatragende Gefäß mit möglicherweise begleitend auftretender thromboembolischer Komplikation resultieren. Zudem besteht das Risiko, das Aneurysmalumen nicht vollständig mit Coils ausfüllen zu können, so dass keine komplette Embolisation erreicht wird. Dies wiederum birgt die Gefahr einer Rekanalisation, einer Größenzunahme des Aneurysmas und einer damit verbundenen erneuten Ruptur.

Eine Innovation, um solchen Problematiken in der Aneurysmathherapie entgegen zu wirken, waren so genannte Stents. Sie sollen auf der einen Seite nicht nur die eingebrachten Coils im Aneurysmalumen fixieren, sondern ebenfalls die Option aufbringen, mehr Coils darin einführen zu können und damit die Wahrscheinlichkeit einer vollständigen Aneurysmaembolisation erhöhen.

Die ersten interventionellen Ansätze entstanden dadurch, dass Patienten als nicht operabel eingestuft wurden bzw. ein erhebliches Operationsrisiko aufwiesen. Bis zum Ende der 80er Jahre wurden Coils verwendet, die über einen Pusher-Draht in

das Lumen des Aneurysmas eingebracht wurden. Elektrolytisch ablösbare Platinspiralen sind erstmals Anfang der 90er Jahre von Guglielmi entwickelt worden (43, 45).

Zur Behandlung intrakranieller Aneurysmen besaßen die ersten Stents ein großlumiges Zelldesign. Durch dieses offene Design kann jedoch kein alleiniger Einsatz der Stents zum Verschluss breitbasiger Aneurysmen erfolgen. Diese Stents dienen somit vornehmlich zur Einbringen von Coils und als Widerlager.

Diskutiert wurde die Idee ein Aneurysma mittels eines gecoverten Stents auszuschalten. Nachteilig ist jedoch die membranbedingte Steifheit, welche ein Vorbringen nach intrakraniell zumeist unmöglich macht. Auch wenn der Gebrauch von kardialen Stents in Einzelfällen zum Verschluss von Aneurysmen führte, limitiert hierbei die Steifheit und das große Führungssystem den Einsatz.

Aufgrund der eingeschränkten Therapiemöglichkeit von fusiformen und extrem „wide-necked“ Aneurysmen durch Coilembolisation, geht in jüngster Zeit die Entwicklung in Richtung endovaskulärer Stents, so genannten Flow divertern. Einige Aneurysmen entstehen wahrscheinlich auf der Basis eines pathologischen Blutstromes und somit soll das Ziel sein, den Blutfluss vom Aneurysma abzulenken, es damit von der Blutzirkulation zu eliminieren und so einen Verschluss herbeizuführen.

Aktuelle Forschungsprojekte in der Aneurysmathherapie beschäftigen sich mit der Weiterentwicklung von Stents zur Ausschaltung des Aneurysmas und dem damit erzielten Ausschluss von der Blutzirkulation. Durch die Ummantelung von Stents mit einer Membran oder durch Beschichtung soll das Aneurysmalumen vollständig vom Blutfluss getrennt und so eine Rekanalisation vermieden werden. Der von uns verwendete Stent stellt so eine neue Entwicklung eines Stentprototypen dar. Er schließt sich der Idee, der beiden Neuentwicklungen des Pipeline Embolization Devices (PED) und des Asymmetric Vascular Stents (AVS), im Sinne der Aneurysmaausschaltung durch Ausschluss von der Blutzirkulation durch einen

gecoverten Stentbereich, an. Es wird ein neuer Ansatz in der Therapie von Aneurysmen durch endoluminale Gefäßrekonstruktion versucht und man entfernt sich von der Überlegung ein Aneurysma durch intrasakuläre Okklusion auszuschalten. Nach Implantation eines Flow diverter führt die erzielte Blutstase zur Thrombusformation, eventuell sogar zur Ausbildung eines organisierten Thrombus und damit zu einem Verschluss des Aneurysmalumens. Ein Flow diverter ist in der Lage eine große Gefäßaussackung zu überdecken und den Bluteinstrom in diese Ausstülpung sofort zu unterbinden. Die Ergebnisse verdeutlichen, dass der membranbeschichtete Stent großes Potential besitzt ein Aneurysma erfolgreich und dauerhaft von der Blutzirkulation zu eliminieren und damit dem Risiko der Rekanalisation entgegenwirkt.

Ziel unserer Studie war es einen neuen gecoverten Stent zu evaluieren. Die Innovation dieses Stents besteht in der Ummantelung der Stentmitte mit einer Teflonmembran und den freiliegenden Stentmaschen an den Enden, um so eine höhere Flexibilität zu gewährleisten. Ein wesentlicher Teil der Studie war die Beurteilung der Sichtbarkeit des Stents bei der Platzierung. Hierbei garantierten die sechs Marker der Stents in allen Fällen eine genaue Sichtbarkeit. Bei dem Neuroform® Stent der Firma Boston Scientific sind Probleme bei der Frei- bzw. Absetzung des Stents eine häufig beschriebene Komplikation. Probleme traten bei uns diesbezüglich nicht auf. Die Handhabung und Führung des Systems durch die Gefäße gestaltete sich problemlos, auch konnte zur Einbringung ein standardisiertes Kathetermaterial verwendet werden. Der Stent ließ sich in allen Fällen komplikationslos durch Ballonexpansion freisetzen. Ein Nachteil dieser Ablösemethode ist, dass eine Überdehnung der Gefäßwand verursacht werden kann, welches gerade bei Aneurysmen kritisch ist. Schwierigkeiten hatten wir bei der exakten Platzierung des Stents, welche nur in zwei Fällen gut gelang. Inwieweit hier eine Lernkurve einen Einfluss hat, bleibt zu diskutieren. Das PED zeigte ebenso Defizite hinsichtlich der Platzierung, wobei es hierbei zu einer wesentlichen Verkürzung des Stents kam. Unser evaluiertes Device zeigte dagegen keine Verkürzung bei Implantation, ebenso wurde keine Stentwanderung sowie histologisch kein Stentbruch beobachtet. Gerade in kurvigen Bereichen prädestinierte die Steifheit des Stents, resultierend in vier Gefäßbegradigungen. In drei Fällen kam es zu einer Stentfehlage. Bei einem

Tier gelang direkt nach Stentimplantation die vollständige Okklusion des Aneurysmas. Obwohl sieben unserer acht Aneurysmen nach erfolgter Intervention noch einen reduzierten Einstrom in das Aneurysmalumen zeigten, konnte im Verlauf jedoch festgestellt werden, dass dieser in vier Fällen sistierte und zu einer kompletten Okklusion führte. Die histologische Untersuchung bestätigte in drei dieser vier Fällen die Ausbildung von organisiertem Thrombus innerhalb des Aneurysmasackes. Insgesamt zeigte die Teflonmembran eine gute Abschirmung des Aneurysmas vom Blutstrom. Wenn der Stent richtig platziert werden konnte, war eine 100%ige Eliminierung des Aneurysmas von der Blutzirkulation zu beobachten. Bei minimaler Fehllage zeigte sich im Verlauf, wahrscheinlich durch Manipulation des Blutflusses im Sinne einer Verminderung des Bluteinstromes in das Aneurysma, dass es dennoch zu einer Okklusion kam. Waren allerdings weite Teile des Aneurysmahalses unbedeckt, blieb das Aneurysma perfundiert. Fraglich ist es, inwieweit ein verbleibender Bluteinstrom nach erfolgter Aneurysmathherapie von alleine zu einer Embolisation führt, ohne die Notwendigkeit einer zusätzlichen endovaskulären Behandlung. Das Konzept, die Stentenden nicht mit Teflon zu beschichten, um diese flexibler zu gestalten, ist eine hervorragende Idee, allerdings reicht dafür die gewählte Länge der Enden nicht aus, um diese gewünschte Flexibilität zu gewährleisten.

Es wurden bereits verschiedene Stentgraftmaterialien getestet und darüber berichtet. Die nicht endothelialisierte Innenseite der künstlichen Grafts ist häufig thrombogen. Die vermehrte Anlagerung von Thrombozyten oder einer Neointimahyperplasie führte in kleinen Gefäßen zu einer hohen Verschlussrate. Künstliche Materialien wie Polyethylenterephthalat (PET, Dacron), gedehntem Polytetrafluor-ethylen (ePTFE), Polycarbon-Polyurethan, Nylon (142) und Silikon (36) wurden bereits in Gefäßstents verwendet. Dacron- und Silikon-Stentgrafts induzieren eine starke Zellreaktion, resultierend in intraluminaler Stenose und Thrombose. Damit sind sie für die Versorgung intrakranieller Aneurysmen ungeeignet (79). Der ePTFE-gecoverte, ballonexpandierbare Jostent Graft (Koronararterienstent, ePTFE Jostent, Jomed, Helsingborg, Schweden) zeigte einen antiproliferativen Effekt durch Versiegelung der Gefäßwand der Koronarien sowie

peripherer Arterien. 25 Aneurysmen, welche an petrösen oder cavernösen Abschnitten der A. carotis interna lokalisiert waren, konnten erfolgreich mit dem Jostent behandelt werden. Es bildete sich keine signifikante Stenose des Trärgefäßes aus (12, 107).

Frühere Studien an Stents zeigten, dass die Ausbildung der Neointima an den Stentenden beginnt und zum Zentrum fortschreitet (93). Dies kann auch durch unsere histologischen Daten bestätigt werden. Die von uns beobachtete Neointima-ausbildung nach NEC Device Einsatz bildete sich auch beginnend von den Stentenden zum zentralen Stentanteil hin aus.

Ein weiterer wichtiger Punkt für die zukünftige Entwicklung neuer Stents stellt die Möglichkeit der Verlaufsuntersuchung durch minimalinvasive Bildgebung dar. Dies ist ein bedeutender Aspekt. Zwar zeigte unser evaluierter Stent keinen Anhalt für eine Intimahyperplasie bzw. eine Ausbildung einer Stentstenose, jedoch stellt eine „in-stent“-Stenose keine seltene Komplikation nach einem intrakraniellen Stenteinsatz dar. Routinemäßig wird ein eingebrachter Stent meist mittels i.a. digitaler Subtraktionsangiographie im Verlauf kontrolliert, da die nicht-invasiven Bildgebungstechniken wie MR-Angiographie und CT-Angiographie oftmals aufgrund von durch den Stent selbst hervorgerufene Artefakte oder aber durch vorhandenes Coilmaterial eingeschränkt beurteilbar sind. Der von uns evaluierte Flow diverter (NEC™) ließ sich in der CT-Bildgebung gut darstellen und es wurden keine relevanten Metallartefakte beobachtet. Eine Evaluation der CTA fand in unserer Studie jedoch nicht statt. Eine Verlaufskontrolle mittels CTA wäre wünschenswert, da es im Rahmen der DSA zu einem 0,09% - 0,4%igem Risiko eines bleibenden neurologischen Schadens (113) kommen kann. Zudem besteht noch die Gefahr einer Blutung, Dissektion oder der Ausbildung eines Aneurysma spurium an der Femoralarterie. Die Entwicklung eines Stents mit guter Darstellung in der nichtinvasiven Bildgebung würde helfen dieses Risiko zu minimieren. Auch die MRA wäre eine Möglichkeit, mit der intrakranielle Stents erfasst werden könnten. Die MRA bedient sich der TOF-Technik und dem Phasenkontrast-Magnetresonanz-Imaging, um die anatomischen Gefäßverläufe darzustellen (143). Idealerweise können auch Stenosen innerhalb des Stentlumens dargestellt werden (96). Es wäre wünschenswert mittels MR-

Angiographie die Eigenschaften des zu untersuchenden Stents bzgl. der Stenoseausbildung aufzuzeigen und den Patienten damit nicht dem Stress und dem Risiko einer i.a. DSA auszusetzen. Die TOF-Angiographie ist artefaktanfällig und bei kleinen Gefäßen kann es zu Fehlbewertungen kommen (54, 78). Die CT-Angiographie ist zwar auch nicht fehlerfrei, hat jedoch das Potential eine Stenose darzustellen (6, 126). Schlösser et al. untersuchten den Einsatz der CTA als eine nicht-invasive Diagnostik zur Bewertung der intrakraniellen Gefäßverläufe, für die Planung einer Stentimplantation und dessen Verlaufskontrolle. Präinterventionell konnten Stenosen sicher nachgewiesen werden und postinterventionell stellten sich Stentlokalisierung, Sichtbarkeit der Marker und Umgebungstrukturen wie z.B. Kalkplaques eindeutig dar. Die CTA ist auch eine geeignete Methode das Interventionsrisiko eines Stenteinsatzes einschätzen zu können. Sie zeigt die vorherrschende Gefäßsituation in und um den zu behandelnden Bereich und liefert zusätzlich einen Überblick über das umliegende Hirnparenchym (14). Dies ist ein Grund, weshalb sie der Doppler- bzw. Duplexsonographie überlegen ist. Die Sonographie ist von Schallfenstern des Schädels abhängig und wird durch Verkalkungen innerhalb eines Gefäßes oder Strömungsveränderungen z.B. aufgrund einer vorgeschalteten Stenose fehlinterpretiert (8, 71). Dennoch vermag die Dopplersonographie „in-stent“-Stenosen, zumindest an der Carotisbifurkation zu detektieren und spielt eine wichtige Rolle in der Routinekontrolle (40). Die CTA ist nicht uneingeschränkt für alle Stents gleich gut und kann nicht alle Stromgebiete gleich gut einsehbar darstellen. Zudem sind ihre Einschätzungen der Stenosen oft über- oder unterbewertet. Dennoch besitzt die CTA einen guten Stellenwert für zukünftige Stentkontrollen eingesetzt werden zu können und lässt hoffen, die Durchführung einer i.a. DSA auf das Vorliegen diagnostischer Zweifel zu beschränken (48, 97).

Die Entwicklung der intrakraniellen Stents ist noch immer erst am Anfang. Bisher scheiterte die Entwicklung von gecoverten Stents an deren Flexibilität. Das intrakranielle Gefäßsystem stellt besondere Anforderungen an einen Stent. Durch den kurvigen Verlauf der Gefäße muss der Stent eine maximale Flexibilität aufweisen, um sich bestmöglich dem Gefäßbett anzulegen und es nicht zu verbreitern oder gar

zu verletzen (122). Sein Einführen sollte möglichst über einen Standardmikrokatheter erfolgen können. Ist die Radialkraft des Stents zu hoch oder erfolgt eine Streckung des aneurysmatragenden Gefäßes, so kann es gegebenenfalls zu einer Dissektion kommen. Unsere Ergebnisse zeigten, dass das entwickelte NEC Device eben diese Gefäßstreckung verursacht. Eine Gefäßdissektion wurde jedoch nicht beobachtet. Daneben kann eine zu hohe Radialkraft durch Wandkompression eine Hyperproliferation der Gefäßwand mit daraus resultierender Stenose bedingen (138). In unseren histologischen Auswertungen konnte keine Intimahyperplasie sowie keine Stentstenose festgestellt werden. Gerade in kurvigen Bereichen zeigte sich das NEC Device noch recht steif und neigte dazu, das aneurysmatragende Gefäß zu begradigen, was zur Ausbildung eines Endoleaks prädestinierte. Wünschenswert ist es zukünftig einen flexibleren Stent zu entwickeln, der sich exakt der Gefäßwand anlegt und den anatomischen Verlauf des Gefäßes nicht verändert. Der aktuelle Prototyp ist daher eher in anatomisch geraden Gefäßverläufen ohne kurvige Abschnitte wie etwa im V1-Bereich oder der A. carotis interna bis hin zum Siphon einzusetzen. Der gecoverte Bereich sollte ausreichend breit gewählt werden, etwa 1 mm proximaler und distaler Spielraum, um evtl. gerade in kurvigen Einsatzgebieten Endoleaks vorzubeugen. Für den intrakraniellen Einsatz birgt es aber den Nachteil des möglichen Verschlusses von Perforansarterien, welches in der Unterversorgung von Hirnarealen bzw. Schlaganfällen resultieren kann.

Die Möglichkeit der Stentreplatzierung stellt einen weiteren Verbesserungspunkt dar. Bei der endovaskulären Intervention kann es notwendig sein, den Stent vollständig replatzieren zu müssen, damit er den Aneurysmahals vollkommen überspannt. Einige Stents lassen sich bis zu 75% ihrer Gesamtlänge entfalten und können dann noch eingeholt und repositioniert werden. Wir hatten bei der Stentplatzierung bei sechs Tieren Schwierigkeiten. Der von uns verwendete Stent ließ sich nur bis zu einem gewissen Grad repositionieren. Dadurch, dass sich das Freisetzen des Stents mit einer gewissen Varianz in seiner beabsichtigten Lage zeigte, wäre es von Vorteil gewesen hier die Möglichkeit der vollständigen Reposition in Anspruch nehmen zu können, um zu gewährleisten, den Aneurysmahals vollständig mit dem gecoverten Stentanteil abdecken zu können. Einen Spielraum in der Freisetzung des Stents und

seines gecoverten Anteils miteinzubeziehen, ist bei hirnversorgenden Gefäßen nicht möglich, da das Risiko Perforansarterien, die sich in der DSA oftmals auch nicht eindeutig darstellen, zu verschließen, äußerst hoch ist und man dann eine Minderperfusion von Hirnarealen oder sogar einen Schlaganfall erzeugt. Es muss bedacht werden, dass nach Freisetzen des Stents keine weitere Behandlung des Aneurysmas mehr möglich ist. Der gecoverte Bereich schließt einen anschließenden Coilingversuch bei Stentfehlage aus. So ist es überaus wichtig, das Freisetzen des Stents von seinem Zubringersystem sehr exakt zu gestalten. Ideal wäre die Option den Stent bei Fehllage repositionieren zu können. Das Solitaire™ Neurovascular Remodeling Device der Firma eV3 ist die jüngste Entwicklung auf dem Markt. Dieser Stent besitzt die Eigenschaft vollständig repositionierbar zu sein und ist als einziger Stent elektrolytisch ablösbar, womit die Gefahr der Gefäßüberdehnung bei Freisetzung des Stents mittels Ballonexpansion, wie bei unserem evaluierten Stent, gering ist.

Thrombembolische Ereignisse stellen die höchste Komplikationsrate bei der endovaskulären Aneurysmaversorgung dar. Die Antikoagulation stellt einen wichtigen Aspekt unserer Studie dar. Die Tiere erhielten alle mindestens zwei Tage vor Intervention bis zum Tag der Opferung eine Kombination aus 50 mg ASS und 20 mg Plavix®. In der Akutphase sahen wir bei keinem Stent eine komplette Stentthrombose. Unsere Auswertung zeigte aber in einem von acht Fällen eine partielle Ablagerung im Stentlumen direkt nach Stentplatzierung. Der Thrombus wurde intraoperativ mit 250 IE Heparin aufgelöst und war in den Verlaufskontrollen nicht mehr sichtbar. Insoweit wird es wichtig sein Patienten ein Leben lang zu antikoagulieren. Dies ist allerdings problematisch, wenn es noch ein weiteres unversorgtes Aneurysma gibt.

Für die Weiterentwicklung der Stents wäre eine geringe Thrombogenität der Stents wünschenswert. Auch sollte das Maß einer Intimaproliferation, wie in unseren Versuchen, gering sein. Dies könnte ein mögliches Ischämierisiko deutlich senken. Es ist von großer Bedeutung auch nach der Intervention thrombembolische Komplikationen zu vermeiden oder zumindest zu minimieren. Da die Stents eine hohe Thrombogenität aufweisen, ist bis zum heutigen Zeitpunkt das Thrombose-

risiko nur über eine vorherige medikamentöse Antikoagulationstherapie zu verringern (9, 130). Diese Therapie bringt nicht nur einen erheblichen Kostenfaktor mit sich, sondern verliert auch ihre Wirksamkeit, wenn der Patient die vorgeschriebene Medikation nicht oder falsch einnimmt. Auch birgt die Einnahme von Plättchenaggregationshemmern ein erhöhtes Blutungsrisiko. Daneben muss auch die Problematik der so genannten „Non Responder“ auf Aspirin® bzw. Plavix® bedacht werden. Hier besteht eine stark eingeschränkte Möglichkeit der Aneurysmabehandlung mittels Stentgraft, da ohne Antikoagulation ein erhebliches Risiko einer Stentthrombose besteht. Es bleibt offen, inwieweit die zukünftigen Stententwicklungen die Thrombogenität minimieren können bzw. Alternativen in der Antikoagulationstherapie aufgegriffen werden können.

Zusammenfassend wurden die Fragen der Arbeit wie folgt beantwortet:

Der Stent zeigte trotz seiner guten radiographischen Sichtbarkeit aufgrund seiner geringen Flexibilität Defizite bei der Positionierbarkeit. Im Verlauf zeigten initial inkomplett verschlossene Aneurysmen jedoch eine Teil- oder sogar komplette Thrombosierung. Die Teflonmembran erwies sich als inert, eine überschießende Intimahyperplasie wurde nicht beobachtet. Die Nachkontrollen mittels CT erscheinen vielversprechend.

Insgesamt erscheint der von uns getestete Stentprototyp für den intrakraniellen Einsatz noch verbesserbar. Mit den gewonnenen Daten und Erkenntnissen dieser Arbeit scheint eine Weiterentwicklung hinsichtlich der Flexibilität und einer eventuellen Repositionierbarkeit des Stents wünschenswert, um den vielversprechenden Ansatz dieses gecoverten Stents für einen erfolgreichen intrakraniellen Einsatz weiter voranzubringen. Nachfolgende Studien sollten des Weiteren untersuchen, ob eine verbleibende Restperfusion des Aneurysmalumens auch ohne weitere endovaskuläre Behandlungen zu einem Verschluss des Aneurysmas führen kann.

Das von uns evaluierte Neurovascular Embolization Cover Device der Firma Nfocus Neuromedical zeigt gutes Potential intrakraniell eingesetzt werden zu können. Mit

Verbesserungen dieses Stents hinsichtlich Flexibilität und Repositionierbarkeit kann er einen wertvollen Beitrag bei der Behandlung intrakranieller Aneurysmen darstellen.

7 Literatur

1. Abrahams JM, Forman MS, Grady MS, et al: Biodegradable polyglycolide endovascular coils promote wall thickening and drug delivery in a rat aneurysm model. **Neurosurgery** **49**:1187-1193; discussion 1193-1185, 2001
 2. Akiba Y, Murayama Y, Vinuela F, et al: Balloon-assisted Guglielmi detachable coiling of wide-necked aneurysms: Part I--experimental evaluation. **Neurosurgery** **45**:519-527; discussion 527-530, 1999
 3. Akpek S, Arat A, Morsi H, et al: Self-expandable stent-assisted coiling of wide-necked intracranial aneurysms: a single-center experience. **AJNR Am J Neuroradiol** **26**:1223-1231, 2005
 4. Altes TA, Cloft HJ, Short JG, et al: 1999 ARRS Executive Council Award. Creation of saccular aneurysms in the rabbit: a model suitable for testing endovascular devices. American Roentgen Ray Society. **AJR Am J Roentgenol** **174**:349-354, 2000
 5. Asgari S, Doerfler A, Wanke I, et al: Complementary management of partially occluded aneurysms by using surgical or endovascular therapy. **J Neurosurg** **97**:843-850, 2002
 6. Bash S, Villablanca JP, Jahan R, et al: Intracranial vascular stenosis and occlusive disease: evaluation with CT angiography, MR angiography, and digital subtraction angiography. **AJNR Am J Neuroradiol** **26**:1012-1021, 2005
 7. Batjer HH, Samson DS: Reoperation for aneurysms and vascular malformations. **Clin Neurosurg** **39**:140-171, 1992
 8. Baumgartner RW, Mattle HP, Schroth G: Assessment of $\geq 50\%$ and $< 50\%$ intracranial stenoses by transcranial color-coded duplex sonography. **Stroke** **30**:87-92, 1999
 9. Benitez RP, Silva MT, Klem J, et al: Endovascular occlusion of wide-necked aneurysms with a new intracranial microstent (Neuroform) and detachable coils. **Neurosurgery** **54**:1359-1367; discussion 1368, 2004
 10. Binder H, Gerstenbrand F, Jellinger K, et al: The symptomatology with the most severe clinical course of spontaneous subarachnoid hemorrhage. **J Neurol** **222**:119-129, 1979
 11. Biondi A, Janardhan V, Katz JM, et al: Neuroform stent-assisted coil embolization of wide-neck intracranial aneurysms: strategies in stent deployment and midterm follow-up. **Neurosurgery** **61**:460-468; discussion 468-469, 2007
 12. Blasco J, Macho JM, Burrel M, et al: Endovascular treatment of a giant intracranial aneurysm with a stent-graft. **J Vasc Interv Radiol** **15**:1145-1149, 2004
 13. Bonafe A, Picot MC, Jean B, et al: [Acutely ruptured intracranial aneurysms treated with GDC coils. Results from a single center over a period of 5 years]. **Neurochirurgie** **51**:155-164, 2005
 14. Buhk JH, Lingor P, Knauth M: Angiographic CT with intravenous administration of contrast medium is a noninvasive option for follow-up after intracranial stenting. **Neuroradiology** **50**:349-354, 2008
 15. Byrne J GG: Endovascular Treatment of intracranial Aneurysms. **Heidelberg, Springer Verlag**, 1998
-

16. Byrne JV, Sohn MJ, Molyneux AJ, et al: Five-year experience in using coil embolization for ruptured intracranial aneurysms: outcomes and incidence of late rebleeding. **J Neurosurg** **90**:656-663, 1999
17. Cloft HJ, Altes TA, Marx WF, et al: Endovascular creation of an in vivo bifurcation aneurysm model in rabbits. **Radiology** **213**:223-228, 1999
18. Cloft HJ, Joseph GJ, Tong FC, et al: Use of three-dimensional Guglielmi detachable coils in the treatment of wide-necked cerebral aneurysms. **AJNR Am J Neuroradiol** **21**:1312-1314, 2000
19. Cognard C, Pierot L, Boulin A, et al: Intracranial aneurysms: endovascular treatment with mechanical detachable spirals in 60 aneurysms. **Radiology** **202**:783-792, 1997
20. Cognard C, Weill A, Castaings L, et al: Intracranial berry aneurysms: angiographic and clinical results after endovascular treatment. **Radiology** **206**:499-510, 1998
21. Cognard C, Weill A, Spelle L, et al: Long-term angiographic follow-up of 169 intracranial berry aneurysms occluded with detachable coils. **Radiology** **212**:348-356, 1999
22. Dandy WE: Intracranial Aneurysm of the Internal Carotid Artery: Cured by Operation. **Ann Surg** **107**:654-659, 1938
23. Debrun GM, Aletich VA, Kehrli P, et al: Selection of cerebral aneurysms for treatment using Guglielmi detachable coils: the preliminary University of Illinois at Chicago experience. **Neurosurgery** **43**:1281-1295; discussion 1296-1287, 1998
24. Doerfler A, Wanke I, Egelhof T, et al: Double-stent method: therapeutic alternative for small wide-necked aneurysms. Technical note. **J Neurosurg** **100**:150-154, 2004
25. Ferguson GG: Physical factors in the initiation, growth, and rupture of human intracranial saccular aneurysms. **J Neurosurg** **37**:666-677, 1972
26. Ferguson GG: Turbulence in human intracranial saccular aneurysms. **J Neurosurg** **33**:485-497, 1970
27. Feuerberg I, Lindquist C, Lindqvist M, et al: Natural history of postoperative aneurysm rests. **J Neurosurg** **66**:30-34, 1987
28. Fiehler J, Byrne JV: Factors affecting outcome after endovascular treatment of intracranial aneurysms. **Curr Opin Neurol** **22**:103-108, 2009
29. Fiorella D, Albuquerque FC, Deshmukh VR, et al: Usefulness of the Neuroform stent for the treatment of cerebral aneurysms: results at initial (3-6-mo) follow-up. **Neurosurgery** **56**:1191-1201; discussion 1201-1192, 2005
30. Fiorella D, Albuquerque FC, Han P, et al: Preliminary experience using the Neuroform stent for the treatment of cerebral aneurysms. **Neurosurgery** **54**:6-16; discussion 16-17, 2004
31. Fiorella D, Woo HH, Albuquerque FC, et al: Definitive reconstruction of circumferential, fusiform intracranial aneurysms with the pipeline embolization device. **Neurosurgery** **62**:1115-1120; discussion 1120-1111, 2008
32. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM: Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. **Neurosurgery** **6**:1-9, 1980
33. Forrest MD, O'Reilly GV: Production of experimental aneurysms at a surgically created arterial bifurcation. **AJNR Am J Neuroradiol** **10**:400-402, 1989

34. Forsting M: Intracranial Vascular Malformations and Aneurysms. **Heidelberg, Springer Verlag**, 2006
35. Friedman JA, Nichols DA, Meyer FB, et al: Guglielmi detachable coil treatment of ruptured saccular cerebral aneurysms: retrospective review of a 10-year single-center experience. **AJNR Am J Neuroradiol 24**:526-533, 2003
36. Geremia G, Bakon M, Brennecke L, et al: Experimental arteriovenous fistulas: treatment with silicone-covered metallic stents. **AJNR Am J Neuroradiol 18**:271-277, 1997
37. Gieteling EW, Rinkel GJ: Characteristics of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage in patients with polycystic kidney disease. **J Neurol 250**:418-423, 2003
38. Graves VB, Strother CM, Duff TA, et al: Early treatment of ruptured aneurysms with Guglielmi detachable coils: effect on subsequent bleeding. **Neurosurgery 37**:640-647; discussion 647-648, 1995
39. Grieve JP, Stacey R, Moore E, et al: Artefact on MRA following aneurysm clipping: an in vitro study and prospective comparison with conventional angiography. **Neuroradiology 41**:680-686, 1999
40. Groschel K, Schnaudigel S, Buhk JH, et al: Intracranial stent restenosis diagnosed on routine duplex follow-up investigation. **AJNR Am J Neuroradiol 29**:e65; author reply e66, 2008
41. Grunwald IQ, Holst B, Moller V, et al: [Clinic, diagnosis, and therapy of subarachnoidal hemorrhage]. **Radiologe 42**:860-870, 2002
42. Grunwald IQ, Papanagiotou P, Politi M, et al: Endovascular treatment of unruptured intracranial aneurysms: occurrence of thromboembolic events. **Neurosurgery 58**:612-618; discussion 612-618, 2006
43. Guglielmi G, Vinuela F, Dion J, et al: Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 2: Preliminary clinical experience. **J Neurosurg 75**:8-14, 1991
44. Guglielmi G, Vinuela F, Duckwiler G, et al: Endovascular treatment of posterior circulation aneurysms by electrothrombosis using electrically detachable coils. **J Neurosurg 77**:515-524, 1992
45. Guglielmi G, Vinuela F, Sepetka I, et al: Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 1: Electrochemical basis, technique, and experimental results. **J Neurosurg 75**:1-7, 1991
46. Hackney DB, Lesnick JE, Zimmerman RA, et al: MR identification of bleeding site in subarachnoid hemorrhage with multiple intracranial aneurysms. **J Comput Assist Tomogr 10**:878-880, 1986
47. Hadjivassiliou M, Tooth CL, Romanowski CA, et al: Aneurysmal SAH: cognitive outcome and structural damage after clipping or coiling. **Neurology 56**:1672-1677, 2001
48. Hahnel S, Trossbach M, Braun C, et al: Small-vessel stents for intracranial angioplasty: in vitro comparison of different stent designs and sizes by using CT angiography. **AJNR Am J Neuroradiol 24**:1512-1516, 2003
49. Halbach VV, Higashida RT, Dowd CF, et al: Management of vascular perforations that occur during neurointerventional procedures. **AJNR Am J Neuroradiol 12**:319-327, 1991
50. Hannan EL, Wu C, Walford G, et al: Drug-eluting stents vs. coronary-artery bypass grafting in multivessel coronary disease. **N Engl J Med 358**:331-341, 2008

51. Harris I: The laboratory rabbit. **ANZCCART News** 7:1–8, 1994
52. Hartman J, Nguyen T, Larsen D, et al: MR artifacts, heat production, and ferromagnetism of Guglielmi detachable coils. **AJNR Am J Neuroradiol** 18:497-501, 1997
53. Hassler O: Morphological studies on the large cerebral arteries, with reference to the aetiology of subarachnoid haemorrhage. **Acta Psychiatr Scand Suppl** 154:1-145, 1961
54. Heiserman JE, Drayer BP, Keller PJ, et al: Intracranial vascular stenosis and occlusion: evaluation with three-dimensional time-of-flight MR angiography. **Radiology** 185:667-673, 1992
55. Holzapfel G. A. GTC, and Ogden, R. W.: A new constitutive framework for arterial wall mechanics and a comparative study of material methods. **J. Elas** 61:pp. 1-48, 2000
56. Inagawa T: Cerebral vasospasm in elderly patients treated by early operation for ruptured intracranial aneurysms. **Acta Neurochir (Wien)** 115:79-85, 1992
57. Inagawa T: Cerebral vasospasm in elderly patients with ruptured intracranial aneurysms. **Surg Neurol** 36:91-98, 1991
58. Inagawa T: Effect of early operation on cerebral vasospasm. **Surg Neurol** 33:239-246, 1990
59. Inagawa T, Hirano A: Autopsy study of unruptured incidental intracranial aneurysms. **Surg Neurol** 34:361-365, 1990
60. Ionita CN, Paciorek AM, Dohatcu A, et al: The Asymmetric Vascular Stent. Efficacy in a Rabbit Aneurysm Model. **Stroke**, 2009
61. Jager HR, Mansmann U, Hausmann O, et al: MRA versus digital subtraction angiography in acute subarachnoid haemorrhage: a blinded multireader study of prospectively recruited patients. **Neuroradiology** 42:313-326, 2000
62. Johnston SC, Dudley RA, Gress DR, et al: Surgical and endovascular treatment of unruptured cerebral aneurysms at university hospitals. **Neurology** 52:1799-1805, 1999
63. Johnston SC, Gress DR, Kahn JG: Which unruptured cerebral aneurysms should be treated? A cost-utility analysis. **Neurology** 52:1806-1815, 1999
64. Kallmes DF, Ding YH, Dai D, et al: A new endoluminal, flow-disrupting device for treatment of saccular aneurysms. **Stroke** 38:2346-2352, 2007
65. Kassell NF, Sasaki T, Colohan AR, et al: Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. **Stroke** 16:562-572, 1985
66. Kayembe KN, Sasahara M, Hazama F: Cerebral aneurysms and variations in the circle of Willis. **Stroke** 15:846-850, 1984
67. Kerber CW, Heilman CB: Flow dynamics in the human carotid artery: I. Preliminary observations using a transparent elastic model. **AJNR Am J Neuroradiol** 13:173-180, 1992
68. Kerber CW, Liepsch D: Flow dynamics for radiologists. I. Basic principles of fluid flow. **AJNR Am J Neuroradiol** 15:1065-1075, 1994
69. Kerber CW, Liepsch D: Flow dynamics for radiologists. II. Practical considerations in the live human. **AJNR Am J Neuroradiol** 15:1076-1086, 1994
70. Kessler LA, Wholey MH: Internal carotid occlusion for treatment of intracranial aneurysms. A new percutaneous technique. **Radiology** 95:581-583, 1970
71. Klotzsch C, Bozzato A, Lammers G, et al: Contrast-enhanced three-dimensional transcranial color-coded sonography of intracranial stenoses. **AJNR Am J Neuroradiol** 23:208-212, 2002

72. Koivisto T, Vanninen R, Hurskainen H, et al: Outcomes of early endovascular versus surgical treatment of ruptured cerebral aneurysms. A prospective randomized study. **Stroke** **31**:2369-2377, 2000
73. Kondo S, Hashimoto N, Kikuchi H, et al: Cerebral aneurysms arising at nonbranching sites. An experimental Study. **Stroke** **28**:398-403; discussion 403-394, 1997
74. Korogi Y, Takahashi M, Katada K, et al: Intracranial aneurysms: detection with three-dimensional CT angiography with volume rendering--comparison with conventional angiographic and surgical findings. **Radiology** **211**:497-506, 1999
75. Lanzino G, Wakhloo AK, Fessler RD, et al: Efficacy and current limitations of intravascular stents for intracranial internal carotid, vertebral, and basilar artery aneurysms. **J Neurosurg** **91**:538-546, 1999
76. Lee JH, Oh CW, Lee SH, et al: Aplasia of the internal carotid artery. **Acta Neurochir (Wien)** **145**:117-125; discussion 125, 2003
77. Lelah MD, Grasel TG, Pierce JA, et al: Ex vivo interactions and surface property relationships of polyetherurethanes. **J Biomed Mater Res** **20**:433-468, 1986
78. Lenhart M, Volk M, Manke C, et al: Stent appearance at contrast-enhanced MR angiography: in vitro examination with 14 stents. **Radiology** **217**:173-178, 2000
79. Link J, Feyerabend B, Grabener M, et al: Dacron-covered stent-grafts for the percutaneous treatment of carotid aneurysms: effectiveness and biocompatibility--experimental study in swine. **Radiology** **200**:397-401, 1996
80. Lylyk P, Ferrario A, Pasbon B, et al: Buenos Aires experience with the Neuroform self-expanding stent for the treatment of intracranial aneurysms. **J Neurosurg** **102**:235-241, 2005
81. Macdonald RL, Wallace MC, Kestle JR: Role of angiography following aneurysm surgery. **J Neurosurg** **79**:826-832, 1993
82. Massoud TF, Ji C, Guglielmi G, et al: Experimental models of bifurcation and terminal aneurysms: construction techniques in swine. **AJNR Am J Neuroradiol** **15**:938-944, 1994
83. Mawad ME, Cekirge S, Ciceri E, et al: Endovascular treatment of giant and large intracranial aneurysms by using a combination of stent placement and liquid polymer injection. **J Neurosurg** **96**:474-482, 2002
84. McCormick WF, Nofzinger JD: Saccular Intracranial Aneurysms: an Autopsy Study. **J Neurosurg** **22**:155-159, 1965
85. McDougall CG, Halbach VV, Dowd CF, et al: Causes and management of aneurysmal hemorrhage occurring during embolization with Guglielmi detachable coils. **J Neurosurg** **89**:87-92, 1998
86. Mohr G, Ferguson G, Khan M, et al: Intraventricular hemorrhage from ruptured aneurysm. Retrospective analysis of 91 cases. **J Neurosurg** **58**:482-487, 1983
87. Molyneux A, Kerr R, Stratton I, et al: International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. **Lancet** **360**:1267-1274, 2002
88. Molyneux AJ, Kerr RS, Birks J, et al: 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, 2009
89. Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, et al: International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. **Lancet** **366**:809-817, 2005
 90. Muller-Forell W, Welschehold S, Kohler J, et al: [Subarachnoid hemorrhage without aneurysm]. **Radiologe** **42**:871-879, 2002
 91. Murayama Y, Vinuela F, Duckwiler GR, et al: Embolization of incidental cerebral aneurysms by using the Guglielmi detachable coil system. **J Neurosurg** **90**:207-214, 1999
 92. Nguyen-Huynh MN, Wintermark M, English J, et al: How accurate is CT angiography in evaluating intracranial atherosclerotic disease? **Stroke** **39**:1184-1188, 2008
 93. Nishi S, Nakayama Y, Ueda-Ishibashi H, et al: Embolization of experimental aneurysms using a heparin-loaded stent graft with micropores. **Cardiovasc Radiat Med** **4**:29-33, 2003
 94. Papanagiotou P, Grunwald IQ, Politi M, et al: [Vascular anomalies of the cerebellopontine angle]. **Radiologe** **46**:216-222, 2006
 95. Phuong LK, Link M, Wijdicks E: Management of intracranial infectious aneurysms: a series of 16 cases. **Neurosurgery** **51**:1145-1151; discussion 1151-1142, 2002
 96. Prabhakaran S, Warrior L, Wells KR, et al: The Utility of Quantitative Magnetic Resonance Angiography in the Assessment of Intracranial In-Stent Stenosis. **Stroke**, 2009
 97. Pugliese F, Cademartiri F, van Mieghem C, et al: Multidetector CT for visualization of coronary stents. **Radiographics** **26**:887-904, 2006
 98. Qureshi AI, Luft AR, Sharma M, et al: Prevention and treatment of thromboembolic and ischemic complications associated with endovascular procedures: Part I--Pathophysiological and pharmacological features. **Neurosurgery** **46**:1344-1359, 2000
 99. Qureshi AI, Luft AR, Sharma M, et al: Prevention and treatment of thromboembolic and ischemic complications associated with endovascular procedures: Part II--Clinical aspects and recommendations. **Neurosurgery** **46**:1360-1375; discussion 1375-1366, 2000
 100. Raaymakers TW, Rinkel GJ, Limburg M, et al: Mortality and morbidity of surgery for unruptured intracranial aneurysms: a meta-analysis. **Stroke** **29**:1531-1538, 1998
 101. Raps EC, Rogers JD, Galetta SL, et al: The clinical spectrum of unruptured intracranial aneurysms. **Arch Neurol** **50**:265-268, 1993
 102. Redekop G FG: Intracranial Aneurysms. **New York, McGraw Hill**, 1994
 103. Ricolfi F, Le Guerinel C, Blustajn J, et al: Rupture during treatment of recently ruptured aneurysms with Guglielmi electrodetachable coils. **AJNR Am J Neuroradiol** **19**:1653-1658, 1998
 104. Roach MR: Changes in Arterial Distensibility as a Cause of Poststenotic Dilatation. **Am J Cardiol** **12**:802-815, 1963
 105. Romeike BF, Feiden W: Demonstration of platinum microcoils in embolized blood vessels in-situ using a modified methyl methacrylate embedding
-

- method, and a special cutting and grinding technique. **Biotech Histochem** **73**:198-201, 1998
106. Ross JS, Masaryk TJ, Modic MT, et al: Intracranial aneurysms: evaluation by MR angiography. **AJNR Am J Neuroradiol** **11**:449-455, 1990
 107. Saatci I, Cekirge HS, Ozturk MH, et al: Treatment of internal carotid artery aneurysms with a covered stent: experience in 24 patients with mid-term follow-up results. **AJNR Am J Neuroradiol** **25**:1742-1749, 2004
 108. Safi J, Jr., Gloe TR, Riccioni T, et al: Gene therapy with angiogenic factors: a new potential approach to the treatment of ischemic diseases. **J Mol Cell Cardiol** **29**:2311-2325, 1997
 109. Schievink WI: Genetics of intracranial aneurysms. **Neurosurgery** **40**:651-662; discussion 662-653, 1997
 110. Schievink WI: Marfan syndrome and intracranial aneurysms. **Stroke** **30**:2767-2768, 1999
 111. Schievink WI, Link MJ, Piepgras DG, et al: Intracranial aneurysm surgery in Ehlers-Danlos syndrome Type IV. **Neurosurgery** **51**:607-611; discussion 611-603, 2002
 112. Schievink WI, Parisi JE, Piepgras DG, et al: Intracranial aneurysms in Marfan's syndrome: an autopsy study. **Neurosurgery** **41**:866-870; discussion 871, 1997
 113. Schlotzer W, Huber R, Schmitz BL: [Stent-assisted intracranial angioplasty: potentials and limitations of pre- and postinterventional CT angiography]. **Rofo** **181**:121-128, 2009
 114. Serbinenko FA: Balloon catheterization and occlusion of major cerebral vessels. **J Neurosurg** **41**:125-145, 1974
 115. Serbinenko FA: [Balloon occlusion of saccular aneurysms of the cerebral arteries]. **Vopr Neurokhir**:8-15, 1974
 116. Serbinenko FA, Iakovlev SB, Bocharov AV: [Experience with endovascular occlusion of cerebrovascular aneurysms by means of microspirals]. **Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko**:5-10; discussion 11, 2002
 117. Serbinenko FA, Promyslov M, Levchenko LI, et al: [X-ray contrast filler for balloons at endovascular surgery (20 years of experience with original balloon filler)]. **Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko**:21-23, 2002
 118. Sluzewski M, van Rooij WJ, Beute GN, et al: Late rebleeding of ruptured intracranial aneurysms treated with detachable coils. **AJNR Am J Neuroradiol** **26**:2542-2549, 2005
 119. Soeda A, Sakai N, Murao K, et al: Thromboembolic events associated with Guglielmi detachable coil embolization with use of diffusion-weighted MR imaging. Part II. Detection of the microemboli proximal to cerebral aneurysm. **AJNR Am J Neuroradiol** **24**:2035-2038, 2003
 120. Soeda A, Sakai N, Sakai H, et al: Thromboembolic events associated with Guglielmi detachable coil embolization of asymptomatic cerebral aneurysms: evaluation of 66 consecutive cases with use of diffusion-weighted MR imaging. **AJNR Am J Neuroradiol** **24**:127-132, 2003
 121. Solomon RA, Mayer SA, Tarmey JJ: Relationship between the volume of craniotomies for cerebral aneurysm performed at New York state hospitals and in-hospital mortality. **Stroke** **27**:13-17, 1996
 122. Solymosi LC, R. ; Bendszus, M.: Stent, Ballon oder Clip? **Klinische Neuroradiologie** **3**:145-160, 2005
-

123. Stehbens WE: Apoptosis and matrix vesicles in the genesis of arterial aneurysms of cerebral arteries. **Stroke** **29**:1478-1480, 1998
124. Stehbens WE: Cerebral aneurysms of animals other than man. **J Pathol Bacteriol** **86**:160-168, 1963
125. Stehbens WE, Delahunt B, Hillel AD: Early berry aneurysm formation in Marfan's syndrome. **Surg Neurol** **31**:200-202, 1989
126. Suwanwela NC, Phanthumchinda K, Suwanwela N: Transcranial doppler sonography and CT angiography in patients with atherothrombotic middle cerebral artery stroke. **AJNR Am J Neuroradiol** **23**:1352-1355, 2002
127. ter Berg HW, Bijlsma JB, Veiga Pires JA, et al: Familial association of intracranial aneurysms and multiple congenital anomalies. **Arch Neurol** **43**:30-33, 1986
128. Tsukahara T, Murakami N, Sakurai Y, et al: Treatment of unruptured cerebral aneurysms--a multi-center study of Japanese national hospitals. **Acta Neurochir Suppl** **82**:3-10, 2002
129. Vinuela F, Duckwiler G, Mawad M: Guglielmi detachable coil embolization of acute intracranial aneurysm: perioperative anatomical and clinical outcome in 403 patients. **J Neurosurg** **86**:475-482, 1997
130. Wanke I, Doerfler A, Dietrich U, et al: Endovascular treatment of unruptured intracranial aneurysms. **AJNR Am J Neuroradiol** **23**:756-761, 2002
131. Wanke I, Egelhof T, Dorfler A, et al: [Intracranial aneurysms: pathogenesis, rupture risk, treatment options]. **Rofo** **175**:1064-1070, 2003
132. Watton P, Raberger, N., Ventikos, Y.: Computational modell can predict aneurysm growth. **Spie Newsroom**, 2008
133. Watton PN, Hill NA: Evolving mechanical properties of a model of abdominal aortic aneurysm. **Biomech Model Mechanobiol** **8**:25-42, 2009
134. Watton PN, Hill NA, Heil M: A mathematical model for the growth of the abdominal aortic aneurysm. **Biomech Model Mechanobiol** **3**:98-113, 2004
135. Weber W, Bendszus M, Kis B, et al: A new self-expanding nitinol stent (Enterprise) for the treatment of wide-necked intracranial aneurysms: initial clinical and angiographic results in 31 aneurysms. **Neuroradiology** **49**:555-561, 2007
136. Wiebers DO, Whisnant JP, Sundt TM, Jr., et al: The significance of unruptured intracranial saccular aneurysms. **J Neurosurg** **66**:23-29, 1987
137. Wills S, Ronkainen A, van der Voet M, et al: Familial intracranial aneurysms: an analysis of 346 multiplex Finnish families. **Stroke** **34**:1370-1374, 2003
138. Workman MJ, Cloft HJ, Tong FC, et al: Thrombus formation at the neck of cerebral aneurysms during treatment with Guglielmi detachable coils. **AJNR Am J Neuroradiol** **23**:1568-1576, 2002
139. Yalamanchili K, Rosenwasser RH, Thomas JE, et al: Frequency of cerebral vasospasm in patients treated with endovascular occlusion of intracranial aneurysms. **AJNR Am J Neuroradiol** **19**:553-558, 1998
140. Yamazoe N, Hashimoto N, Kikuchi H, et al: Study of the elastic skeleton of intracranial arteries in animal and human vessels by scanning electron microscopy. **Stroke** **21**:765-770, 1990
141. Yasargil M: Microneurosurgery. **Stuttgart, Thieme, Vol. 1 and 2**, 1984
142. Yoshioka T, Wright KC, Wallace S, et al: Self-expanding endovascular graft: an experimental study in dogs. **AJR Am J Roentgenol** **151**:673-676, 1988
143. Zhao M, Amin-Hanjani S, Ruland S, et al: Regional cerebral blood flow using quantitative MR angiography. **AJNR Am J Neuroradiol** **28**:1470-1473, 2007

8 Danksagung

Ich danke Frau PD Dr. med. I. Q. Grunwald für die Überlassung des Themas, die freundliche Unterstützung, die Betreuung und Durchsicht der Arbeit, die Beratung und konstruktive Kritik,

Herrn Prof. Dr. med. W. Reith danke ich für die freundliche Unterstützung durch Zuverfügungstellung der Gerätschaften und Materialien,

Herrn Dr. med. C. Roth für die Betreuung der Arbeit, die Hilfe bei der Erlernung der Op-Methode und die gute Zusammenarbeit.

Ich danke Herrn PD Dr. med. B. Romeike für die histologische Aufarbeitung und Auswertung der Präparate.

Ich danke dem gesamten Team der experimentellen Chirurgie, insbesondere Herrn Prof. Dr. med. M. Menger und der Tierschutzbeauftragten Frau Dr. med. vet. M. Frings für die freundliche Unterstützung.

Meinen Eltern möchte ich ganz besonders für ihre Liebe, ihre Unterstützung und den Glauben an mich danken!

9 Lebenslauf

Name	Kühn
Vorname	Anna Luisa
Heimatadresse	8, Impasse Georges Lacour F-57200 Sarreguemines, Frankreich
Semesteranschrift	Kirrberger Straße 11a 66424 Homburg
geboren am	16.12.1984
Geburtsort	Freiburg im Breisgau
Staatsangehörigkeit	deutsch, portugiesisch
Familienstand	ledig, kein Kind
Handy	0172 6579084
E-Mail	annalukuehn@aol.com
Führerschein	Klasse 3, eigener PKW
Sprachkenntnisse	Deutsch (Muttersprache), Englisch, Französisch, Spanisch, Portugiesisch

Schulbildung	September 1991- Juli 1992	Bodensee-Schule St. Martin
	September 1992 - März 1995	Grund- und Hauptschule Friedrichshafen-Fischbach
	April 1995 - Juli 1995	Grundschule Zweibrücken- Ixheim
	September 1995 - Dezember 1998	Helmholtz-Gymnasium Zweibrücken
	Januar 1999 – Juni 2004	Otto-Hahn-Gymnasium Saarbrücken

Schulabschluss	Abitur (Gesamtnote 1,3)
Leistungskurse	Englisch, Biologie, Chemie

Beginn des Medizinstudiums an der Universität des Saarlandes zum WS 04/05

Krankenpflegedienst	21.02.05 – 10.04.05 und 18.07.05 – 31.08.05 Universitätsklinikum Homburg Chirurgie, Station CU/CA 07
---------------------	--

Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Physikum) im Herbst 2006 (Gesamtnote 2,0)

aktuelles Semester	10. (6. Klinische)
--------------------	--------------------

1. Famulatur	26.02.07 – 25.03.07 Universitätsklinikum Homburg Klinik für Neurochirurgie
--------------	--

2. Famulatur	18.2.08 – 19.3.08 Universitätsklinikum Homburg Klinik für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie
--------------	---

3. Famulatur	21.07.08 – 20.08.08 Universitätsklinikum Homburg Klinik für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie
--------------	---

4. Famulatur	16.03.09 – 17.04.09 Praxis für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychiatrie und Psychotherapie Frau D. Pém, Saarbrücken
--------------	--

Beginn des Praktischen Jahres (PJ) im August 2009 am Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL)

Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung voraussichtlich im Oktober 2010

Kongressbesuche

2008	European Congress of Radiology (ECR) Wien, 07.03.2008 – 11.03.2008	
	World Stroke Congress (WSC) Wien, 24.09.2008 – 27.09.2008	
2009	European Congress of Radiology (ECR) Wien, 06.03.2009 – 10.03.2009	
Sonstiges	01.10.06 – 31.08.07	Flursprecherin des Wohnheims
	01.09.07 – 31.04.09	Wohnheimpräsidentin
Hobbies	Badminton, Malen	

10 Publikationen

2008

1. Grunwald IQ, **Kühn AL**, Backens M, Shariat K, Kostopoulos P, Papanagiotou P: [Multiple sclerosis] Radiologe. 2008 Jun;48(6):544-52. Review. German.

2009

1. Grunwald IQ, Politi M, Reith W, Krick C, Karp K, Zimmer A, Struffert T, Roth C, **Kühn AL**, Haass A, Papanagiotou P: Hyperperfusion syndrome after carotid stent angioplasty. Neuroradiology. 2009 Mar;51(3):169-74. Epub 2008 Dec 23.
-