

**Untersuchung eines endovaskulären Ansatzes zur Therapie zerebraler
Aneurysmen auf der Basis magnetischer Mikropartikel
-Tierexperimentelle und In-vitro Untersuchungen-**

Von der Medizinischen Fakultät
der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen
zur Erlangung des akademischen Grades einer Doktorin der Medizin genehmigte Dissertation

vorgelegt von

Johanna Oechtering

aus Lingen / Ems

Berichter: Herr Privatdozent Dr. med. Franz-Josef Hans
Herr Universitätsprofessor Dr. med. Armin Thron

Tag der mündlichen Prüfung: 12.12.2011

Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Hochschulbibliothek online verfügbar.

INHALTSVERZEICHNIS

1	<u>EINLEITUNG</u>	1
1.1	DAS ZEREBRALE ANEURYSMA	1
1.1.1	EPIDEMIOLOGIE DES ZEREBRALEN ANEURYSMAS UND DER SAB	2
1.1.2	ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE	3
1.1.3	KLINIK DES UNRUPTURIERTEN ZEREBRALEN ANEURYSMAS	6
1.1.4	DIE ANEURYSMATISCHE SUBARACHNOIDALBLUTUNG	7
1.1.4.1	Pathophysiologie	7
1.1.4.2	Klinik & Diagnostik	8
1.1.4.3	Komplikationen	10
1.2	THERAPIEOPTIONEN FÜR ZEREBRALES ANEURYSMA UND SAB	11
1.2.1	NEUROCHIRURGISCHES CLIPPING	11
1.2.1.1	Probleme & Komplikationen	13
1.2.2	ENDOVASKULÄRES COILING	14
1.2.2.1	PROBLEME, KOMPLIKATIONEN & ERGÄNZUNGSVERFAHREN	16
1.2.3	MANAGEMENT DES UNRUPTURIERTEN ANEURYSMAS	19
1.3	MAGNETISMUS IN DER MEDIZIN	21
1.3.1	GRUNDLAGEN DES MAGNETISMUS	21
1.3.2	WECHSELWIRKUNGEN EINES STATISCHEN MAGNETFELDES MIT LEBEWESEN	24
1.4	MAGNETISCHE NANO- UND MIKROPARTIKEL IN DER MEDIZIN	27
1.4.1	MATERIAL	27
1.4.1.1	Magnetisches Kernmaterial	27
1.4.1.2	Coating und Funktionalisierung	28
1.4.2	BIOKOMPATIBILITÄT VON EISENOXIDPARTIKELN	31
1.4.3	EINFLUSS DER PARTIKELGRÖßE	32
1.4.4	BIOMEDIZINISCHE ANWENDUNGEN MAGNETISCHER NANOPARTIKEL	34
1.4.4.1	MRT-Kontrastmittel	34
1.4.4.2	Hyperthermie und Thermoablation	34
1.4.4.3	Magnetic drug targeting	35
1.4.4.4	Sonstige Anwendungen	39
1.5	HISTORISCHE ANSÄTZE: EMBOLISATION ZEREBRALER ANEURYSMEN MIT MAGNETISCHEN MATERIALIEN	39
1.6	ZIELSETZUNG & FRAGESTELLUNG	40
2	<u>MATERIAL UND METHODEN</u>	43
2.1	MATERIAL DER IN-VITRO MODELLVERSUCHE	43
2.1.1	MAGSEAL ®	43
2.1.2	GEFÄßMODELL	43
2.1.3	MAGNETFELD	45
2.1.4	PUMPE	45
2.1.5	PRÄZISIONSWAAGE	45
2.1.6	SONSTIGES MATERIAL	45

2.2	METHODIK DER IN-VITRO-MODELLVERSUCHE	46
2.2.1	GRUNDSÄTZLICHER VERSUCHSAUFBAU	46
2.2.2	GRUNDSÄTZLICHE VERSUCHSDURCHFÜHRUNG	47
2.2.3	EINZELSCHRITTE DER METHODIK	48
2.2.3.1	Mikropartikelaufbereitung	48
2.2.3.2	Versuchsdurchführung	48
2.2.3.3	Rückgewinnung der Mikropartikel	49
2.2.3.4	Statistik	50
2.3	MATERIAL & METHODIK DER TIERVERSUCHE	50
2.3.1	VERSUCHSTIERE	50
2.3.2	ANÄSTHESIE	50
2.3.3	ANEURYSMAINDUKTION	51
2.3.3.1	Material & Medikamente	51
2.3.3.2	Methodik	51
2.3.4	ENDOVASKULÄRE THERAPIE MIT MAGSEAL®	53
2.3.4.1	Material	53
2.3.4.2	Methodik	53
2.3.5	FINALE ANGIOGRAPHIE	54
2.3.6	HISTOPATHOLOGISCHE UNTERSUCHUNG	54
3	ERGEBNISSE	55
<hr/>		
3.1	VORVERSUCHE ZUR IN-VITRO-METHODIK	55
3.1.1	VORVERSUCHE ZUR ÜBUNG UND STANDARDISIERUNG	55
3.1.1.1	Zielsetzung und Ablauf	55
3.1.1.2	Beobachtung	55
3.1.1.3	Ergebnisse	56
3.1.2	VORVERSUCHE ZUR FEHLERDIFFERENZIERUNG DER METHODIK	56
3.1.2.1	Zielsetzung	56
3.1.2.2	Durchführung	57
3.1.2.3	Ergebnisse	57
3.2	IN VITRO-VERSUCHE AM BASILARISKOPFANEURYSMA	58
3.2.1	VERSUCH 1: DISTANTE APPLIKATION ÜBER DIE A. CAROTIS INT. RECHTS	58
3.2.1.1	Spezielle Versuchsanordnung	58
3.2.1.2	Beobachtung	58
3.2.1.3	Ergebnisse	58
3.2.2	VERSUCH 2: DISTANTE APPLIKATION ÜBER DIE A. VERTEBRALIS RECHTS	59
3.2.2.1	Spezielle Versuchsanordnung	59
3.2.2.2	Beobachtung	59
3.2.2.3	Ergebnisse	59
3.2.3	VERGLEICH DER ERGEBNISSE VON DEN VERSUCHEN 1 & 2	60
3.2.4	VERSUCH 3: NAHAPPLIKATION MIT ENGLUMIGEM KATHETER	60
3.2.4.1	Spezielle Versuchsanordnung	61
3.2.4.2	Beobachtung	61
3.2.4.3	Ergebnisse	61
3.2.5	VERSUCH 4: NAHAPPLIKATION MIT WEITLUMIGEM KATHETER	61
3.2.5.1	Spezielle Versuchsanordnung	61
3.2.5.2	Beobachtung	61
3.2.5.3	Ergebnisse	62
3.2.6	VERSUCH 5: NAHAPPLIKATION AM ANEURYSMAHALS BEI 400 mT	62
3.2.6.1	Spezielle Versuchsanordnung	62
3.2.6.2	Beobachtung	62
3.2.6.3	Ergebnisse	63

3.2.7	VERGLEICH DER ERGEBNISSE VON DEN VERSUCHEN 2, 4 & 5	63
3.2.8	VERSUCH 6: NAHAPPLIKATION AM ANEURYSMAHALS BEI 200 MT	64
3.2.8.1	Spezielle Versuchsanordnung	64
3.2.8.2	Beobachtung	64
3.2.8.3	Ergebnisse	64
3.2.9	VERSUCH 7: NAHAPPLIKATION AM ANEURYSMAHALS BEI 100 MT	65
3.2.9.1	Spezielle Versuchsanordnung	65
3.2.9.2	Beobachtung	65
3.2.9.3	Ergebnisse	65
3.2.10	VERGLEICH DER ERGEBNISSE VON DEN VERSUCHEN 5, 6 & 7	66
3.3	IN-VITRO-VERSUCHE AM MEDIAANEURYSMA	67
3.3.1	VERSUCH 8: NAHAPPLIKATION AM ANEURYSMAHALS BEI 400 MT	67
3.3.1.1	Spezielle Versuchsanordnung	67
3.3.1.2	Beobachtung	67
3.3.1.3	Ergebnisse	68
3.3.2	VERSUCH 9: NAHAPPLIKATION AM ANEURYSMAHALS BEI 200 MT	69
3.3.2.1	Spezielle Versuchsanordnung	69
3.3.2.2	Beobachtung	69
3.3.2.3	Ergebnisse	70
3.3.3	VERSUCH 10: NAHAPPLIKATION AM ANEURYSMAHALS BEI 100MT	70
3.3.3.1	Spezielle Versuchsanordnung	70
3.3.3.2	Beobachtung	70
3.3.3.3	Ergebnisse	70
3.3.4	VERGLEICH DER ERGEBNISSE VON DEN VERSUCHEN 8, 9 & 10	71
3.4	TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNG	72
3.4.1	ENDOVASKULÄRE BEHANDLUNG MIT MAGSEAL	72
3.4.2	VERLAUF UND FINALE ANGIOGRAPHIE	74
3.4.3	HISTOPATHOLOGISCHE UNTERSUCHUNG	75
3.4.3.1	Histopathologie: Aneurysmapräparate	76
3.4.3.2	Histopathologie: Leber und Milz von Kaninchen 444317	77
3.4.3.3	Histopathologie: Leber und Milz von Kaninchen 608136	78
3.4.3.4	Histopathologie: Leber und Milz von Kaninchen 608057 (Negativkontrolle)	79
4	DISKUSSION	80
4.1	DISKUSSION DER IN-VITRO-METHODIK	80
4.1.1	GEFÄßMODELL & VERSUCHSAUFBAU	80
4.1.2	RÜCKGEWINNUNGSMETHODE UND ERGEBNISSE DER VORVERSUCHE	82
4.2	DISKUSSION DES KANINCHENMODELLS	84
4.3	DISKUSSION DER IN-VITRO-ERGEBNISSE	86
4.3.1	DISTANTE APPLIKATION ÜBER UNTERSCHIEDLICHE GEFÄßE	86
4.3.2	EINFLUSS DER POSITION DER KATHETERSPITZE	88
4.3.3	MAGNETISCHE STEUERBARKEIT	89
4.3.4	VERGLEICH ZWEIER UNTERSCHIEDLICHER ANEURYSMEN	91
4.4	DISKUSSION DER IN-VIVO-ERGEBNISSE	93
4.4.1	BEFÜLLUNG UND VERSCHLUSS DES ANEURYSMAS	93
4.4.2	PHARMAKOKINETIK, BIOKOMPATIBILITÄT UND TOXIZITÄT	94
4.5	AUSBLICK	97

5	ZUSAMMENFASSUNG	100
6	LITERATURVERZEICHNIS	103
	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	115
	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	118
	EIGENE PUBLIKATIONEN	120
	DANKSAGUNG	121
	ERKLÄRUNG ZUR DATENAUFBEWAHRUNG	122
	LEBENS LAUF	123

Meinen Eltern

1 Einleitung

Die vorliegende experimentelle Arbeit beschäftigt sich mit der Untersuchung eines Ansatzes zur endovaskulären Therapie zerebraler Aneurysmen auf der Basis magnetischer Mikropartikel.

Ein Aneurysma soll diesem Ansatz nach zunächst mit Hilfe eines extrakorporal angebrachten Magnetfeldes mit magnetischen Mikropartikeln befüllt werden. Weiterhin soll geprüft werden, ob auf Grund einer speziellen Funktionalisierung der Partikelhülle Thrombosierungsprozesse induziert werden können, wodurch das Aneurysma auch langfristig nach dem Entfernen des Magnetfeldes vollständig verschlossen bleibt.

Die Untersuchungen werden in vitro an einem Gefäßmodell und tierexperimentell an dem von Krings et al. modifizierten Kaninchenmodell nach Altes durchgeführt (Krings et al., 2003).

1.1 Das zerebrale Aneurysma

Ein Aneurysma ist definiert als eine permanent bestehende und lokalisierte Erweiterung des Querschnitts von arteriellen Blutgefäßen, Venen oder aber des Herzens in der Folge von angeborenen oder erworbenen Gefäßwandveränderungen.

Beim Aneurysma verum, dem „echten“ Aneurysma, ist die gesamte arterielle Gefäßwand mit all ihren Schichten bei Erhaltung der Gefäßkontinuität erweitert. Nach der jeweiligen Form lässt sich zwischen Aneurysma sacciforme und Aneurysma fusiforme unterscheiden.

Mit Aneurysma falsum oder spurium, dem sogenannten „falschen“ Aneurysma, wird ein Zustand bezeichnet, bei dem ein Riss die gesamte Gefäßwand durchzieht und sich in Folge dessen paravasal um den Gefäßwanddefekt ein „pulsierendes Hämatom“ mit Membran ausbildet.

Das Aneurysma dissecans entsteht durch einen Intimaeinriss und ein sich dadurch zusätzlich zum Gefäßlumen ausbildendes Pseudolumen.

Bei Hirnbasisaneurysmen handelt es sich meist um sacculäre Aneurysmae verae. Prädilektionsstellen stellen auf Grund des größeren hämodynamischen Stresses vornehmlich die Teilungsstellen innerhalb des Circulus arteriosus Willisii oder aber die Aufzweigungen der großen Hirnarterien dar (siehe Abb. 1).

Etwa 85 % der Aneurysmen sind im vorderen Kreislauf lokalisiert (A. com. ant. und A. cerebri ant. 40-45 %, A. cerebri med. 15-20 % und A. carotis int. 15-20 %). Nur etwa

15 % der Hirnbasisaneurysmen befinden sich im hinteren Kreislauf (A. com. post., A. basilaris, A. vertebralis) (Poeck & Hacke, 2006).

Klinisch kommt der Ruptur eines Hirnbasisaneurysmas große Bedeutung zu, da sie zu einer oft lebensbedrohlichen Subarachnoidalblutung führen kann.

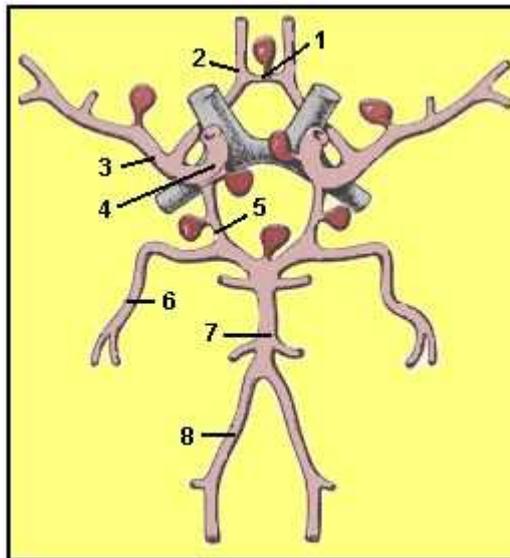


Abb. 1: Circulus arteriosus Willisii mit typischen Aneurysmalokalisationen. (1) A. com. ant. (2) A. cerebri ant. (3) A. cerebri med. (4) A. carotis int. (5) A. com. post. (6) A. cerebri post. (7) A. basilaris (8) A. vertebralis

1.1.1 Epidemiologie des zerebralen Aneurysmas und der SAB

Die Prävalenz unrupturierter intrakranieller Aneurysmen liegt aktuellen Publikationen zu Folge bei 2,3 % (Rinkel 2008). Jedoch haben die Prävalenzangaben in den unterschiedlichen neuropathologischen und klinischen Studien einen relativ großen Streubereich. Bei einer neuropathologischen Studie in Japan wurde die Prävalenz unrupturierter intrakranieller Aneurysmen nach retrospektiver Durchsicht der Unterlagen von 10259 Autopsien zwischen 1951 und 1987 mit 0,8 % angegeben (Inagawa & Hirano, 1990). Jedoch ist bei dieser Angabe zu bedenken, dass bei einer retrospektiven Untersuchung nicht von einem einheitlich standardisierten Autopsieverfahren ausgegangen werden kann. Ein unterschiedlich hohes Maß an Sorgfalt bei den Autopsien und die individuelle Beurteilung insbesondere von grenzwertigen Befunden können das Ergebnis verzerren.

Im Rahmen einer klinischen Studie unterzogen sich 72 Patienten auf Grund von pektanginösen Beschwerden einer Koronarangiographie, wobei gleichzeitig auch der intrakranielle Gefäßstatus erhoben wurde. Es fanden sich insgesamt 5 unrupturierte

intrakranielle Aneurysmen bei 4 Patienten. Dies entspricht einer Prävalenz von 5,6 % (Iwata et al., 1991).

Die Ruptur intrakranieller Aneurysmen ist in 85 % der Fälle die Ursache spontaner SABs (Van Gijn et al., 2007). Die aneurysmatische SAB tritt mit einer Häufigkeit von 6-8/100.000 Einwohner pro Jahr in den meisten westlichen Bevölkerungen auf (Linn et al., 1996). Als Beispiel sei hier angeführt, dass das Auftreten der spontanen SAB in den USA von Schievink mit etwa 10/100.000 Einwohner im Jahr angegeben wird, was entsprechend der Einwohnerzahl etwa 27.000 Fälle pro Jahr in den USA bedeutet. Die aneurysmatische SAB gilt dort als „major clinical problem“, da ihre Inzidenz das Auftreten von anderen größeren neurologischen Funktionsstörungen wie der Multiplen Sklerose und den primären Hirntumoren übertrifft (Schievink 1997).

Es gilt derzeit noch als ungeklärt, weshalb die Inzidenz der aneurysmatischen SAB in bestimmten ethnischen Populationen wie Finnland und Japan deutlich höher ist. So wird die Häufigkeit der SAB für Finnland mit 19,4 (Fogelholm 1981) und für Japan mit 23 pro 100.000 Einwohner und Jahr angegeben (Inagawa et al., 1995).

1.1.2 Ätiologie und Pathogenese

Die Entstehung von zerebralen Aneurysmen ist letztlich noch nicht vollständig geklärt. Mehrere Faktoren spielen eine Rolle. Allgemein ist jedoch zunächst einmal eine Schwachstelle in der mehrschichtigen Gefäßwand erforderlich.

Die physiologische arterielle Gefäßwand ist von innen nach außen aus Intima mit Endothel, Lamina elastica interna, Tunica media, Lamina elastica externa und Adventitia aufgebaut (siehe Abb. 2). Ihre mechanische Stabilität wird vor allem von der Tunica media geleistet. Diese besteht aus Muskelzellen, welche von kollagenen und elastischen Fasern stabilisierend durchzogen werden. Im Gegensatz zu den extrakraniellen hirnersorgenden Gefäßen weisen die intrakraniellen Gefäße eine nur etwa halb so dicke Tunica media auf. Sie besteht bei den intrakraniellen arteriellen Gefäßen bei gleichzeitig größerem muskulären Part zu einem geringeren Anteil aus elastischen Fasern. Hierbei sind die Muskelfasern nicht entlang der Flussrichtung, sondern senkrecht dazu angelegt.

Es lässt sich gut nachvollziehen, dass Teile der Gefäßinnenwand auf Grund dieser anatomischen Anordnung möglicherweise durch Zwischenräume und Schwachstellen nach außen gedrückt werden können. So kann sich auch ein blindsackförmiges, falsches Lumen ausstülpfen. Solche Texturstörungen können beispielsweise auf erblichen Bindegewebsstörungen wie dem Marfan-Syndrom, dem Ehlers-Danlos-Typ-IV-Syndrom oder auch dem Pseudoxanthoma elasticum beruhen (Berenstein et al., 2004).

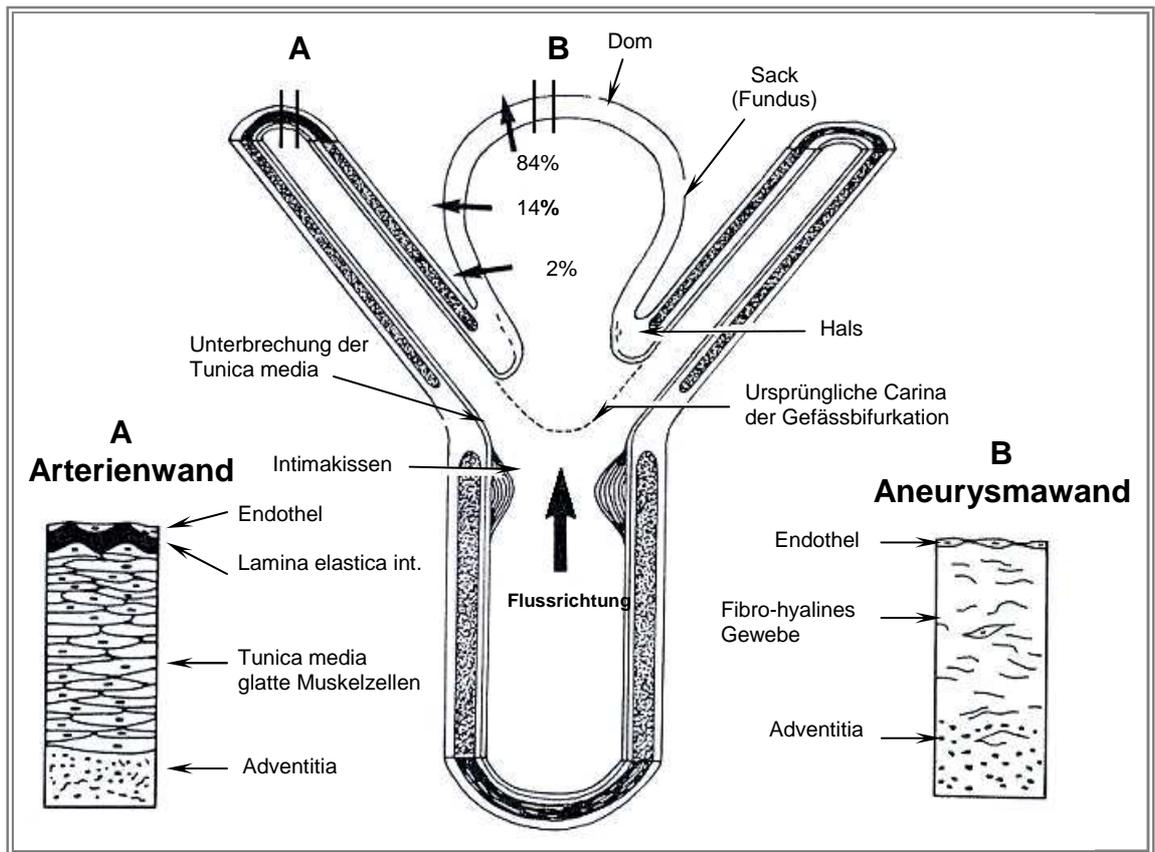


Abb. 2: Schematische Darstellung eines Bifurkationsaneurysmas

Bei Fällen von familiär gehäuft auftretenden SABs konnten vier Genloci für intrakranielle Aneurysmen identifiziert werden, von denen drei für die extrazelluläre Matrix kodieren (Ruigrok et al., 2005). Bei positiver Familienanamnese ist das mittlere durchschnittliche Alter der SAB-Patienten geringer und die auftretenden Aneurysmen größer und multipler. Es muss allerdings gesagt werden, dass SABs mit positiver Familienanamnese lediglich 10 % aller Episoden ausmachen (Van Gijn et al., 2007).

Die Arteriosklerose und die Hypertonie haben bei Gefäßwandschädigungen mit der Folge eines Aneurysmas jedoch eine herausragende Bedeutung (Inci & Spetzler, 2000). Somit haben auch Risikofaktoren wie etwa das Zigaretterrauchen Einfluss auf die Pathogenese von zerebralen Aneurysmen (Krex et al., 2001). Mit zunehmendem Alter kommt es auch häufiger zu Störungen der Tunica media.

Eine Gefäßwandschädigung allein ist allerdings für die Erklärung der Genese eines zerebralen Aneurysmas unzureichend. Es müssen nach Literaturlage noch weitere hämodynamische Veränderungen hinzukommen. Auch hierbei spielen Hypertonus und Arteriosklerose oft eine große Rolle.

Atheromatöse Plaques in der Gefäßwand, die in das Arterienlumen hineinragen, führen sowohl zu lokalisierten Strömungsturbulenzen als auch zu Vibrationen, welche wiederum degenerative Veränderungen in der Gefäßwand bewirken (Ferguson 1972).

Vor allem aber begünstigt der Hypertonus das Entstehen einer turbulenten Strömung, welche die Lamina elastica interna starken Scherkräften aussetzt. Scherkräfte können Schäden am Endothel und somit an den Vasa vasorum bewirken und dadurch möglicherweise eine Degeneration der Lamina elastica interna mit sich bringen (Inci & Spetzler, 2000). Durch den Wegfall der als Diffusionsbarriere fungierenden Lamina elastica interna können weitere degenerative Veränderungen in der Tunica media ausgelöst werden (Kim et al., 1992).

Der hämodynamische Stress wirkt besonders auf Gabelungsstellen im Circulus arteriosus Willisii und wird auch als Ursache für die Entstehung von Aneurysmen an den konvexen Seiten gebogener Arterien diskutiert. Anhand von Computersimulationen wurde ermittelt, dass am Apex einer Gefäßaufteilung ein, verglichen mit dem Druckpeak in dem zuführenden Gefäß, zwei- bis dreifacher axialer Druckanstieg zu verzeichnen ist (Foutrakis et al., 1999).

Insbesondere hier entsteht durch die andauernde pulsatile Wirkung und die Scherkräfte an der Gefäßwand eine Schädigung der Lamina elastica interna, wodurch eine sackförmige Ausbuchtung entsteht, die ihrerseits wiederum neue turbulente Elemente der lokalen Strömung hinzufügt. Es entsteht ein sich selbst unterhaltender Kreislauf der Gefäßwanddegeneration, der die Entstehung eines Bifurkationsaneurysmas erklärt (Inci & Spetzler, 2000). So können anhand dieses Modells auch die typischen Aneurysmalokalisationen innerhalb des Circulus arteriosus Willisii erklärt werden.

Für den großen Einfluss hämodynamischer Faktoren wie dem Hypertonus auf die Pathogenese von Aneurysmen finden sich weitere Belege. Erkrankungen, die durch einen erhöhten systemischen Blutdruck gekennzeichnet sind wie etwa die Fibromuskuläre Dysplasie und die Polyzystische Nierenerkrankung, gehen gehäuft mit zerebralen Aneurysmen einher. Bei Patienten mit autosomal dominanter polyzystischer Nierenerkrankung tauchen in etwa 10 % der Fälle intrakranielle Aneurysmen auf (Gieteling & Rinkel, 2003). Auch ein lokal gesteigerter Blutfluss wirkt sich auf Grund des größeren hämodynamischen Stresses prädisponierend auf die Entstehung eines intrakraniellen Aneurysmas aus. Dieser Umstand ist tierexperimentell bestätigt worden, indem Gefäße abgeklemmt wurden und anhand der Goldblattmethode zusätzlich ein Hypertonus erzeugt wurde (Kim et al., 1992). Beispiele für Erkrankungen, bei denen lokalisiert ein erhöhter Blutfluss besteht, sind die arteriovenöse Malformation, Carotis-

Sinus-Cavernosus-Fisteln sowie Aplasien und Hypoplasien im Circulus arteriosus Willisii. In mittlerweile hierzulande eher seltenen Fällen (1-2 %) spielen infektiöse Ursachen, Traumata oder Tumoren die Hauptrolle bei der Pathogenese eines intrakraniellen Aneurysmas (Krex et al., 2001).

Jedoch werden in aktuellen Publikationen für die Pathogenese nicht klassisch-beerenförmiger Aneurysmen, wie beispielsweise den Riesenaneurysmen, neben dem weithin akzeptierten intravasalen hämodynamischen Modell auch abluminale Ursachen diskutiert. Im Zentrum steht hierbei das Enzym 5-Lipoxygenase (5-LO), welches mit der Bildung zahlreicher Entzündungsmediatoren wie den Leukotrienen eine Degeneration der Media ausgehend von einer Entzündung in der Adventitia bewirkt. Zusätzlich kommt es zur Neoangiogenese neuer Vasa vasorum in der Nähe von 5-LO-aktivierten Makrophagen. Eine wichtige Rolle während der Aneurysmapathogenese sollen subadventitielle Einblutungen durch diese Vasa vasorum spielen. Resultat ist letztendlich eine sich durch die Gefäßwand ziehende Schädigung mit der Dilatation des Gefäßes und der Aneurysmaformation. Diesem Ansatz zu Folge können bestimmte cerebrale Aneurysmen, die sogenannten partiell thrombosierte Riesenaneurysmen, als eine durch extravaskuläre Aktivität induzierte proliferative Erkrankung der Gefäßwand angesehen werden (Krings et al., 2005b).

1.1.3 Klinik des unrupturierten zerebralen Aneurysmas

Unrupturierte zerebrale Aneurysmen sind oft klinisch stumm und geben sich häufig erst bei Ruptur in Form einer Subarachnoidalblutung zu erkennen. Unter Umständen kann ein Aneurysma jedoch auch schon vor einer Ruptur klinisch auffällig werden.

Zum Beispiel fallen zerebrale Aneurysmen gelegentlich als Zufallsbefund bildgebender Diagnostik auf und durch einen raumfordernden Effekt kann es insbesondere bei großen, thrombosierte, basalen Aneurysmen zu druckbedingten neurologischen Symptomen wie etwa Hirnnervenausfällen kommen. An dieser Stelle sei als Beispiel das ophthalmoplegische Aneurysma von A. carotis int., A. com. post. oder A. cerebri post. genannt, welches eine innere und/oder äußere Oculomotoriusparese verursacht (Saito et al., 2008). Basilarisaneurysmen können als eine beidseitige Abduzensparese klinisch in Erscheinung treten (Poeck & Hacke, 2006). Und bei Patienten, die sich mit einem Kavernosussyndrom vorstellen, sollten infraklinoidale Karotisaneurysmen in die Differenzialdiagnose mit einbezogen werden (Date et al., 1999). Es kann über einen jahrelangen Zeitraum eine ausgeprägte Kopfschmerzsymptomatik bestehen, die häufig anfallhaften Charakter aufweist. Nur selten ist jedoch eine ischämische Schädigung als

Folge von aus dem Aneurysma herausgespülten thrombotischen Materials zu beobachten.

1.1.4 Die aneurysmatische Subarachnoidalblutung

Die Subarachnoidalblutung stellt in den USA ein „major clinical problem“ dar. Obwohl nur etwa 5 % aller Schlaganfälle durch eine aneurysmatische SAB verursacht werden, ist der Verlust an produktiven Lebensjahren ähnlich groß wie in Folge von intrazerebralen Infarkten oder der Intrazerebralblutung. Die Begründung liegt darin, dass die aneurysmatische SAB nicht selten schon in jungen Jahren auftritt und oft einen fatalen Ausgang nimmt. So ist die Hälfte der SAB-Patienten trotz einer mit dem Alter ansteigenden Inzidenz unter 55 Jahre alt, 10-15 % der Patienten sterben schon zu Haus oder auf dem Weg ins Krankenhaus (Van Gijn et al., 2007). Die 30-Tages-Letalität der aneurysmalen SAB liegt bei 45 % (Ingall et al., 2000). Etwa 50 % der Überlebenden behalten eine Behinderung zurück (Raabe et al., 2002).

1.1.4.1 Pathophysiologie

Eine Subarachnoidalblutung ist eine Blutung in den mit Liquor gefüllten Raum zwischen Arachnoidea und Pia mater. Wie bereits erwähnt, gehen 85 % der spontanen SABs auf die Ruptur eines Hirnbasisaneurysmas zurück. Eine Rolle können akute Blutdrucksteigerungen bei bestehender Wandschwäche spielen. Allerdings ereignen sich 30 % der SABs im Schlaf. Die meisten rupturierenden Aneurysmen sind kleiner als 1 cm, da sich schlichtweg 90 % der zerebralen Aneurysmen in diesem Größenbereich befinden (Van Gijn et al., 2007). Jedoch steigt das Rupturrisiko mit der Größe des Aneurysmas. Das Lumen eines Aneurysmas neigt zur allmählichen Größenprogredienz. Durch den sich erweiternden Aneurysmadurchmesser steigt die Wandspannung direkt proportional zu diesem an. Außerdem neigt die Aneurysmawand während dieses Wachstumprozesses auf Grund der vorgeschädigten Tunica media und der nicht mehr intakten Lamina elastica interna häufig zur Ausdünnung. Auf Grund dessen steigt die Rupturgefahr eines Aneurysmas in der Regel mit zunehmendem Radius. Dargestellt ist dieser Zusammenhang im Gesetz von La Place:

$$T_h = P_t * r_i / 2h$$

T_h steht für die Wandspannung über der Gefäßwanddicke h und hat die Einheit (N/m²).

P_t steht für den transmuralen Druck und r_i für den Innenradius des Gefäßlumens.

Bei einer Ruptur kommt es zur Blutung in den Subarachnoidalraum und dadurch zu einer schlagartigen Erhöhung des intrakraniellen Druckes (ICP). Dieser Umstand ist für die zerebrale Perfusion entscheidend, was bei Betrachten der Formel deutlich wird:

$$CPP = MAP - ICP$$

$$\text{Cerebral Perfusion Pressure} = \text{Mean Arterial Blood Pressure} - \text{Intracranial Pressure}$$

Bei starker Erhöhung des intrakraniellen Druckes kann es zu einer kritischen Erniedrigung des zerebralen Perfusionsdruckes und in dessen Folge zu einer Ischämie bis hin zum Hirntod kommen. Auf der anderen Seite kann ein erhöhter ICP aber auch einen günstigen tamponierenden Effekt auf die Blutung haben und sie verlangsamen oder sogar stoppen. Dies ist besonders wichtig, da die Aneurysmawand keinerlei Kontraktionsfähigkeit besitzt. Es besteht zu diesem Zeitpunkt auch die Möglichkeit einer Thrombusbildung.

1.1.4.2 Klinik & Diagnostik

Das charakteristischste Symptom einer Subarachnoidalblutung, welches bei 75 % der Patienten auftritt, ist der schlagartig innerhalb von Sekunden einsetzende Vernichtungskopfschmerz (Linn et al., 1998). Dieser wird oft als der schlimmste jemals erlebte Kopfschmerz beschrieben und kann verbunden sein mit Übelkeit, Erbrechen und einem Meningismus. Ein initial sehr starker Anstieg des intrakraniellen Druckes kann beim akuten Ereignis zu einer plötzlichen vorübergehenden oder bleibenden Bewusstlosigkeit führen. Bei Aufnahme weisen Zweidrittel der Patienten eine Vigilanzminderung auf, die Hälfte befindet sich im komatösen Zustand (Brilstra et al., 2000). In Abhängigkeit von Lokalisation und Ausmaß der SAB und einer eventuell begleitenden intraparenchymatösen Blutung können fokale-neurologische Defizite wie Aphasie, Hemi- oder Hirnnervenparesen oder auch vegetative Störungen hinzukommen. Der Schweregrad wird anhand von Klassifikationen eingeteilt, welche sich nach klinischen und radiologischen Kriterien richten. Die gebräuchlichsten sind hierbei die Klassifikationen nach Hunt und Hess und die der WFNS (World Federation of Neurosurgical Societies) (siehe Tab. 1; Hunt & Hess, 1968; WFNS 1988).

Tab. 1: Klassifikation der SAB nach Hunt/Hess und WFNS in Relation zur Glasgow Coma Scale

Grad	Kriterien	GCS
I	Keine neurologischen Ausfälle, leichte Kopfschmerzen, leichter Meningismus	15
II	Keine Fokalneurologie außer ggf. Hirnnervenstörungen, starker Kopfschmerz, Meningismus	14-13
III	Leichte Fokalneurologie, Somnolenz, Verwirrtheit	14-13
IV	Mäßige bis schwere Hemiparese, Sopor, vegetative Störungen	12-7
V	Koma, Einklemmungszeichen	6-3

Bei etwa 25 % der Patienten mit Aneurysmablutung tritt Tage bis Wochen vor dem Ereignis ein kleines Aneurysmaleck, ein sogenanntes "warning leak" auf, das zwar mit plötzlichen Kopfschmerzen und geringer Nackensteifigkeit assoziiert ist, aber oft nicht mit CT-Auffälligkeiten einhergeht (Edlow & Caplan, 2000).

Die Morbidität und die Prognose hängen vor allem von Faktoren wie dem klinischen Schweregrad, der Aneurysmagröße und -lokalisierung, der Menge des subarachnoidalen Blutes und dem Alter ab.

Die Craniale Computertomographie (CCT) ist das wichtigste und erste diagnostische Mittel bei Verdacht auf eine akute Subarachnoidalblutung. In den ersten 24 h beträgt die Sensitivität 95 % (Van der Wee et al., 1995). Sie sinkt jedoch in den folgenden Tagen deutlich ab, da das Blut im Subarachnoidalraum rezirkuliert und abgebaut wird (Van Gijn et al., 2007). Es finden sich Blutansammlungen in den basalen Zisternen, dem Ventrikelsystem oder dem Parenchym. Anhand der Menge des Blutes und des Verteilungsmusters lassen sich am ersten Tag mit dem CT relativ gute Vorhersagen zur Lokalisation des rupturierten Aneurysmas machen, falls es sich dabei um ein Media- oder ein A.-com.-ant.-Aneurysma handelt. Das gilt besonders auch für die Fälle, in denen ein intraparenchymales Hämatom vorliegt. Bei rupturierten Aneurysmen in anderen Lokalisationen lassen sich mit dem CT jedoch keine zuverlässigen Vorhersagen machen (Kartunnen et al., 2003). Mehrere Zentimeter messende, oft thrombosierte Riesenaneurysmen lassen sich im CCT auch direkt nachweisen.

Bei klinischem Verdacht auf eine SAB, aber negativem CCT-Befund, muss eine Lumbalpunktion durchgeführt werden. Im Falle einer SAB ist der Liquor gleichmäßig blutig in der Dreigläserprobe oder xanthochrom nach Zentrifugation. Die Sensitivität innerhalb der ersten 12 h beträgt 100 %. Etwa 6 h nach Beginn einer SAB lassen sich bereits Hämosiderophagen und Bilirubin nachweisen. Somit kann aber genau genommen auch erst nach 6 h eine artefizielle, durch die Lumbalpunktion verursachte

frische Blutbeimengung sicher von einer genuinen SAB unterschieden werden (Van Gijn et al., 2007).

Die Kernspintomographie weist in den ersten Stunden und Tagen nach stattgehabter SAB eine dem CCT vergleichbare Sensitivität auf. Nach einigen Tagen, wenn die Hyperdensität im CT zurückgeht, ist die Sensitivität in der FLAIR-Sequenz besser und insbesondere in der T2-Stern-Sequenz verglichen mit dem CT signifikant höher (Mitchell et al., 2001). In der Notfalldiagnostik der SAB spielt die Kernspintomographie jedoch nur eine sehr begrenzte Rolle, da sie zum einen vergleichsweise teuer und aufwendig an Personalbedarf und Untersuchungszeit ist und zum anderen auch nicht so weit verbreitet ist wie das CT. Außerdem ist das MRT für SAB-Patienten häufig ungeeignet, da diese oft vigilanzgemindert und unruhig sind oder mechanisch beatmet werden.

Bei diagnostisch gesicherter SAB sollte eine Viergefäßangiographie durchgeführt werden, um das intra- und extrakranielle Gefäßsystem darzustellen. Die Digitale Subtraktionsangiographie gilt in diesem Zusammenhang gegenüber der CT- und der MR-Angiographie nach wie vor als Goldstandard (Chappell et al., 2003). Ziel ist zunächst einmal der Nachweis eines oder multipler Aneurysmen als potenzielle Ursache der SAB. Des Weiteren sollte bei positivem Nachweis schon im Hinblick auf eine optimale Therapie die anatomische Konfiguration des Aneurysmas eruiert werden. Es ist möglich, dass der Aneurysmanachweis nicht gelingt, da Vasospasmen, Verklebungen oder Koagel ein Aneurysma überdecken können. Deshalb sollte bei einem negativen Befund in der Angiographie eine Kontrollangiographie im zeitlichen Abstand durchgeführt werden.

1.1.4.3 Komplikationen

Nach einer stattgehabten Aneurysmaruptur gelten auf Grund der drohenden Nachblutung auch solche Patienten als sehr gefährdet, die die initialen Stunden überlebt haben.

So weisen etwa 15 % der Patienten in den ersten Stunden nach dem Ereignis eine plötzliche Bewusstseinsverschlechterung auf, die eine Rezidivblutung vermuten lässt (Ohkuma et al., 2001). Sofern sie den ersten Tag überleben, tragen unbehandelte SAB-Patienten ein kumulatives Risiko von 40 %, in den folgenden 4 Wochen eine Rezidivblutung zu erleiden, deren Prognose deutlich schlechter ist als die des Initialereignisses (Brilstra et al., 2002).

Eine häufige Komplikation stellt auch der Vasospasmus mit der möglichen Folge einer verzögert auftretenden zerebralen Ischämie "DIND" (delayed ischemic neurological

deficit) dar. Der Vasospasmus tritt am häufigsten 4-14 Tage nach der initialen SAB auf (Rabinstein et al., 2004).

Neben der Rezidivblutung und dem Vasospasmus gilt der Hydrozephalus als eine der drei neurologischen Hauptkomplikationen nach stattgehabter SAB. Zu unterscheiden ist der Hydrocephalus obstructivus, bedingt durch das Ventrikelsystem verlegende Blutkoagel, von dem Hydrocephalus malresorptivus, der als Folge von Verklebungen an den Pacchioni-Granulationen entsteht.

Zusätzlich kann es auch zu verschiedensten systemischen Komplikationen wie beispielsweise Elektrolytentgleisungen kommen. Die Hyponatriämie tritt bei 30 % der Patienten auf und wird in Kombination mit einer Hypovolämie als zerebrales Salzsyndrom bezeichnet.

Wie an anderer Stelle bereits erwähnt wurde, behalten etwa 50 % der überlebenden SAB-Patienten eine Behinderung zurück (Raabe et al., 2002). Außerdem weisen überlebende Patienten noch lange danach neuropsychologische Defizite auf, die in ihrer Ausprägung von Faktoren wie dem Patientenalter, dem initialen neurologischen Zustand und dem Blutungsmuster abhängen (Hütter et al., 2001). Weitere Langzeitkomplikationen sind u.a. Epilepsie, Anosmie und kognitive Dysfunktionen.

1.2 Therapieoptionen für zerebrales Aneurysma und SAB

1.2.1 Neurochirurgisches Clipping

Das Clipping stellte vor Einführung des Coilings Anfang der 1990er Jahre die einzige etablierte Therapiemöglichkeit des zerebralen Aneurysmas dar. Bei diesem Verfahren wird zunächst ein für die Lokalisation des Aneurysmas geeigneter Zugang gewählt, über den eine gezielte neurochirurgisch-operative Trepanation durchgeführt wird. Die Darstellung von Aneurysmen der A. carotis int., A. cerebri med., A. cerebri ant. und der Basilarisendstrecke erfolgt durch eine frontotemporale pterionale Trepanation mit transsylvischem Zugang. Schwieriger zu operierende Aneurysmen des hinteren Kreislaufes werden u.a. über einen subokzipitalen Zugang erreicht. Nach der Eröffnung des Subarachnoidalraumes wird das Aneurysma mit dem aneurysmatragenden Gefäß mikroneurochirurgisch präpariert, wobei besonders auf die exakte Darstellung des Aneurysmahalses geachtet werden muss. Je nach Lokalisation des Aneurysmas werden die Gefäße auch in ihrem Verlauf weiter dargestellt (Yasargil 1984a & 1984b).

In manchen Fällen muss zur Ausschaltung des Aneurysmas das tragende Gefäß mit ausgeschaltet werden. Dies wird durch Bypass-Operationen ermöglicht (Sharma et al., 2008). Ein Clip wird den anatomischen Gegebenheiten des Aneurysmas entsprechend

ausgewählt und am vollständig dargestellten Hals des Aneurysmas so nah am tragenden Gefäß wie möglich platziert, während die Durchgängigkeit des Trägergefäßes erhalten bleibt. Der Clip besteht aus zwei Branchen, die durch die Federkraft des Verbindungsstückes zusammengehalten werden. Es gibt inzwischen Clips in den unterschiedlichsten Konfigurationen, Formen und Größen, meistens sind sie aus Titan gefertigt (siehe Abb. 3).



Abb. 3: Clips aus Titan in verschiedenen Größen und Formen

Die erste erfolgreich nach diesem Prinzip durchgeführte Behandlung eines hirnarteriellen Aneurysmas wurde 1938 von Dandy publiziert. Er hatte einen gewöhnlichen Silberclip am Hals eines Karotisaneurysmas angebracht (Dandy 1938). Wichtig für die Fortentwicklung des Clippings war dann die Einführung der sogenannten spring clips von Schwartz in den 1950er Jahren, die von Mayfield dann noch weiter modifiziert wurden (Mayfield & Kees, 1971).

Durch die spätere Integration des Operationsmikroskops und der Mikrochirurgie konnten die Operationstechniken verbessert und damit die in der Anfangszeit hohe operative Morbidität und Mortalität deutlich reduziert werden (Sundt & Whisnant, 1978).

Lange herrschte Uneinigkeit über den optimalen Operationszeitpunkt. Diskutiert wurde die Frühoperation 0-3 Tage nach der SAB entgegen der Spätoperation 11-32 Tage danach. Der Zeitraum Tag 4-10 gilt für die OP auf Grund vermehrt auftretender vasospastischer Ereignisse als ungeeignet. Zunächst konnte in Studien kein Unterschied zwischen frühem und spätem Operationszeitpunkt festgestellt werden

(Kassell et al., 1990). Später zeigte sich jedoch, dass die Frühoperation ein besseres Outcome zur Folge hatte und deshalb angestrebt werden sollte (Haley et al., 1992).

Die Frühoperation innerhalb der ersten 72 h nach einer aneurysmatischen SAB wird heute bei Patienten im Stadium I-III nach Hunt und Hess als Standard angesehen und vielfach auch bei Patienten im Stadium IV durchgeführt. Für Patienten im Stadium V besteht solch eine infauste Prognose, dass keine Therapieempfehlung gegeben werden kann. Das Gehirn ist kurz nach einer SAB ödematös geschwollen und verletzbarer als zu einem späteren Zeitpunkt. Obwohl die derzeitige Studienlage relativ begrenzt ist, scheinen durch die Frühoperation Komplikationen wie etwa Vasospasmen und Rezidivblutungen reduziert werden zu können, so dass insgesamt das Outcome im Gegensatz zur Spätoperation nach 14 Tagen besser sei (Meyers et al., 2009).

1.2.1.1 Probleme & Komplikationen

Um die spezifisch durch die Operation entstandenen Komplikationen und Folgen von denen der SAB unterscheiden zu können, sollte die Morbidität und Mortalität von Operationen an asymptomatischen, unrupturierten, intrakraniellen Aneurysmen betrachtet werden. In einer Metaanalyse, welche die Daten von 733 Patienten aus 28 Artikeln im Zeitraum 1966-1992 einschließt, werden die spezifische Mortalität mit 1 % und die Morbidität mit 4,1 % angegeben (King et al., 1994). Eine andere Metaanalyse im nahezu gleichen Zeitraum 1966-1996, die 2460 Patientendaten aus 61 Studien berücksichtigt, spricht dagegen von einer Mortalität bei 2,6 % und einer Morbidität von 10,9 %. Innerhalb dieses Kollektivs seien jedoch in Studien jüngeren Datums sowohl Mortalität als auch Morbidität für Nicht-Riesenaneurysmen und Aneurysmen des vorderen Kreislaufes signifikant niedriger (Raaymakers et al., 1998).

Die Intervention ist bei ungünstiger Lokalisation des Aneurysmas, insbesondere im hinteren Kreislauf, schwieriger durchführbar und weist ein schlechteres Outcome auf. Eingriffe an Riesenaneurysmen, die größer als 2,5 cm sind, sind ebenfalls mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität behaftet.

Die schwerwiegendsten interventionellen Komplikationen sind generell ischämischer Natur. Beispielsweise kann ein zu niedriger systemischer Blutdruck während der Narkose eine globale oder fokale zerebrale Minderperfusion bewirken. Des Weiteren können Durchblutungsstörungen durch einen erhöhten intrakraniellen Druck, einen Hydrozephalus oder auch durch eine gestörte zerebrale Autoregulation hervorgerufen werden. Eine andere potenzielle Ischämieursache stellen bereits bestehende oder auftretende Vasospasmen dar.

Weiter kann es während der OP zu Druck- und Kontusionsverletzungen von angrenzendem Hirngewebe kommen, welche während der Präparation sowie durch den Einsatz von Hirnspatelsystemen verursacht werden können. Eine Schädigung von Brückenvenen kann ein Hirnödem und eine Stauungsblutung zur Folge haben.

Die intraoperative Aneurysmaruptur tritt, wenn man von sogenannten "minor leaks" absieht, mit einer Inzidenz von 3,8 % pro Operation auf, wobei das Risiko für asymptomatische unrupturierte Aneurysmen mit 1,2 % gegenüber den rupturierten mit 10,7 % erheblich geringer ist (Leipzig et al., 2005). Eine intraoperative Aneurysmaruptur ist nach wie vor mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität verbunden (Elijovich et al., 2008).

Postoperativ kommt es gelegentlich zu Nachblutungen in Form einer epiduralen, subduralen oder parenchymatösen Blutung und es treten in geringer Häufigkeit Infektionen auf, welche jedoch therapiert in der Regel folgenlos ausheilen.

1.2.2 Endovaskuläres Coiling

Die Methode des Clippings ist nicht vollkommen. Daher wurde schon relativ frühzeitig nach alternativen, vornehmlich endovaskulären Behandlungsmöglichkeiten gesucht, die die Schwachpunkte des Clippings kompensieren sollten.

Einen Meilenstein in der Entwicklung der endovaskulären Aneurysmathherapie stellte ein von dem Russen Serbinenko bereits in den 1960er Jahren entwickeltes, aber auf Grund des Kalten Krieges in der englischsprachigen Fachliteratur erst 1974 publiziertes Therapieverfahren dar (Wolpert 2000). Bei diesem Verfahren wurde auf endovaskulärem Weg ein temporärer oder in manchen Fällen permanenter Verschluss des proximalen aneurysmatragenden Gefäßes anhand von ablösbaren Ballons durchgeführt, um das Aneurysma auszuschalten (Serbinenko 1974). Das Verfahren wurde dahingehend weiter modifiziert, dass die Ballons auch im Aneurysma platziert werden konnten bei Erhaltung der Gefäßkontinuität.

Diese Methode setzte sich im klinischen Alltag bei der Therapie der Hirngefäßaneurysmen nicht durch, da insbesondere durch Aneurysmarupturen eine höhere Morbidität und Mortalität erzielt wurde als beim Clipping (Higashida et al., 1991). Jedoch wurde auf dessen Basis das sogenannte Coiling entwickelt, welches einen erheblich erfolgreicheren Werdegang nahm. Beim Coiling werden Metallspiralen (Coils) auf endovaskulärem Weg in das Aneurysma eingebracht und elektrolytisch abgelöst. Der italienische Neurochirurg Guglielmi wandte dieses Verfahren erstmals an und testete es zunächst einmal erfolgreich an Schweinen (Guglielmi et al., 1991a). Durch die Resultate ermutigt, setzte er es an 15 Hochrisikopatienten ein, deren

Aneurysmen als neurochirurgisch inoperabel galten. Es konnte eine beachtliche Thrombosierung von 70-100 % bei allen Aneurysmen erreicht werden, es gab keinen Todesfall und es wurden keine permanenten neurologischen Defizite beobachtet (Guglielmi et al., 1991b).

Über einen speziellen Mikrokatheter werden die sehr weichen Platinspiralen in das Aneurysma transportiert und dort elektrolytisch mit einer Gleichstromquelle von 12 V abgelöst. Durch den verwendeten Gleichstrom werden die Coils positiv geladen.

Die Thrombosierung entsteht Guglielmi zu Folge, da die negativ geladenen Leukozyten, Erythrozyten, Thrombozyten und das Fibrinogen von den positiv geladenen Platinspiralen angezogen werden (Guglielmi et al., 1991a; Guglielmi et al., 1991b).

Es werden so viele Coils in das Aneurysma eingebracht, bis dieses weitgehend ausgefüllt ist. Wegen eines Memory-Effektes nehmen die Coils nach der Elektrolyse wieder ihre ursprüngliche Form an (siehe Abb. 4).

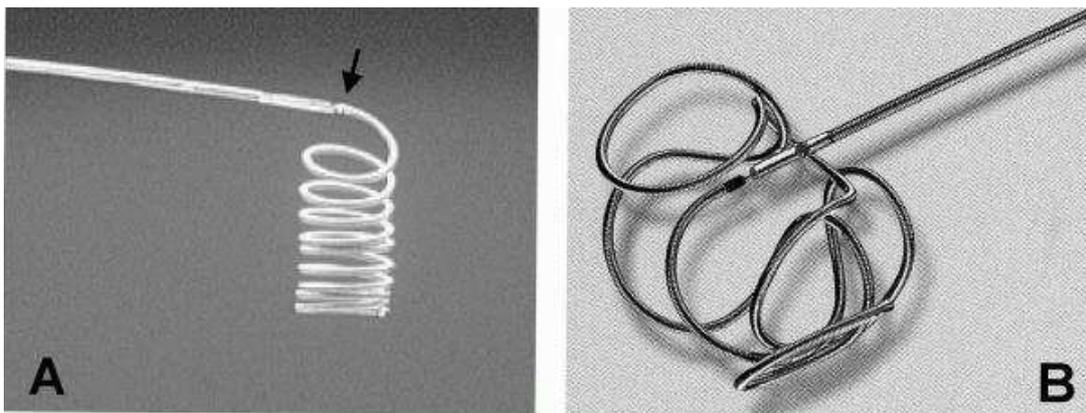


Abb. 4: Platinspiralen-Coils. A: Standard-Platin-Coil des Typs GDC noch am Führungsdraht hängend (der Coil besitzt 2-dimensionales „Memory“); B: moderner 3-dimensionaler Coil aus dem Führungskatheter ausgefahren; beide Boston Scientific/ Target, USA

Das endovaskuläre Coiling hat einige Vorteile. So können Aneurysmen des hinteren Stromkreislaufs mit einem deutlich geringeren Risiko als beim Clipping angegangen werden. Eine Eröffnung des Schädels ist nicht notwendig, dadurch sinkt das Infektions- und Wundheilungsrisiko (Kahara et al., 1999). Außerdem kann die Therapie in einer gemeinsamen Intervention zusammen mit der diagnostisch notwendigen Angiographie durchgeführt werden.

In den Anfangszeiten des Coilings wurde es von der neurochirurgischen Fachwelt zunächst nur für Patienten akzeptiert, die sich nach einer SAB in einem klinisch schlechten Zustand befanden. Die steigende Erfahrung führte jedoch schnell zu

besseren Resultaten und das neue Verfahren wurde auch bei Aneurysmen des hinteren Kreislaufs eingesetzt, die als neurochirurgisch schwierig therapierbar galten (Richling 2006).

Eine eindeutige Wende trat mit der 2002 veröffentlichten ISAT-Studie (International Subarachnoid Aneurysm Trial) ein. Nach dieser großen multizentrisch durchgeführten, randomisierten Studie stellt das Coiling für rupturierte Aneurysmen, die von neuroradiologischer als auch von neurochirurgischer Seite als behandelbar gelten, die sicherere Therapieoption dar. Gegenübergestellt wurden in dieser Studie 1070 Patienten, bei denen ein Clipping durchgeführt wurde und 1073 Patienten mit Coiling als Therapieverfahren. Die Studie musste vorzeitig beendet werden, da sich bei den endovaskulär therapierten Patienten signifikant bessere Ergebnisse in Bezug auf Mortalität, Abhängigkeit und Behinderung einstellten. Dies gilt sowohl für Aneurysmen des hinteren Kreislaufs als auch für Aneurysmen des vorderen Stromgebietes (Molyneux et al., 2002).

Nach einem Jahr betrug die absolute Risikoreduktion des Coilings gegenüber dem Clipping bezüglich des Aspektes „Überleben ohne Abhängigkeit“ 7,4 %. Dieser Vorteil hält für mindestens sieben Jahre an. Auch die Epilepsierate ist nach einem Coiling niedriger als nach dem Clipping. In der Studie wird ausgeführt, dass die Rate an Rezidivblutungen nach einem Jahr bei beiden Therapieformen zwar niedrig ist, jedoch etwas häufiger nach dem Coiling auftritt (Molyneux et al., 2005). Da in der ISAT-Studie ältere Patienten unterrepräsentiert waren, wurde nachträglich eine Subgruppenanalyse von 278 älteren Patienten > 65 Jahre durchgeführt. Die Raten an Patienten, die nach dem Eingriff ein selbständiges, unabhängiges Leben führen konnten, lagen innerhalb dieser Subgruppe für beide Therapieverfahren nah beieinander (Clipping 56,1 % vs. Coiling 60,1 %). Jedoch zeigte sich, dass ein Coiling für das Patientenkollektiv mit kleinen rupturierten A.-carotis-int.- und A.-com.-post.-Aneurysmen in einem günstigem Stadium nach Hunt und Hess vermutlich die bessere Therapiealternative ist. Im Gegensatz dazu scheinen ältere Patienten mit rupturierten Mediaaneurysmen eher von einem neurochirurgischen Clipping zu profitieren. Auch hier war in Übereinstimmung mit dem großen Arm der ISAT-Studie die Epilepsierate nach Coiling signifikant niedriger als nach Clipping (Ryttlefors et al., 2008).

1.2.2.1 Probleme, Komplikationen & Ergänzungsverfahren

Aber auch das endovaskuläre Coiling ist trotz einiger Vorteile nicht frei von Problemen und Komplikationen. So gestaltete sich insbesondere in der Anfangszeit des Coilings die technische Ablösung der Coils vom Führungsdraht mitunter als sehr schwierig.

Auch die Erreichbarkeit eines Aneurysmas mit dem Führungskatheter kann ein Problem darstellen. Außerdem ist bei manchen Aneurysmen ein Coiling auf Grund der ungeeigneten anatomischen Umgebungsverhältnisse nur schwer durchführbar. In diesem Zusammenhang sei insbesondere auf das Mediaaneurysma verwiesen, bei dem Gefäßäste oft nahe des Aneurysmahalses entspringen (Van Gijn et al., 2007). Schließlich ist die Aneurysmakonfiguration für die Durchführbarkeit eines Coilings und für einen vollständigen Aneurysmaverschluss von entscheidender Bedeutung. Es lassen sich mit dem herkömmlichen Coiling nur Aneurysmen behandeln, die einen nicht zu weiten Aneurysmahals aufweisen. Bei sehr breitbasigen Aneurysmen besteht die Gefahr, dass aus dem Aneurysma Coilingmaterial in das Gefäßlumen hineinragt, zur Emboliequelle wird und ein thromboembolisches Ereignis verursacht.

Um aber auch breitbasige Aneurysmen einem Coiling unterziehen zu können und um eine kompaktere Packung zu erzielen, werden unterstützende Techniken wie beispielsweise die Ballon-Remodelingtechnik eingesetzt (Pierot et al., 2008).

Das Aneurysmalumen wird zunächst mit einem Mikrokatheter sondiert. Danach wird ein Ballon vor der Aneurysmaöffnung platziert und inflatiert. Ziel dieses Vorgehens ist die Stabilisierung des Applikationskatheters, der Schutz des Gefäßlumens vor hineinragendem Material und als Resultat eine dichtere Packung des Coilpaketes.

Es gibt zu der Ballon-Remodelingtechnik kontroverse Meinungen. In Fachkreisen wird mitunter die Auffassung vertreten, dass sich durch diese Technik insbesondere bei kürzlich rupturierten Aneurysmen eine hohe erneute Rupturgefahr ergibt. In einer aktuellen Publikation von Shapiro et al. heißt es jedoch hierzu, dass die Perforationsrate ähnlich wie die beim herkömmlichen Coiling sei. Die Fallzahl innerhalb der Metaanalyse ist allerdings relativ klein für einen statistischen Vergleich, was vom Autor auch eingeräumt wird. Weiter zeigt sich in dieser Studie kein signifikanter Unterschied zum herkömmlichen Coiling bezüglich thromboembolischer Ereignisse. Die Ballon-Remodelingtechnik scheint jedoch sowohl initial als auch im Verlauf in einer höheren Aneurysmaokklusion zu resultieren (Shapiro et al., 2008).

Eine zweite Ergänzungsmethode zum Coiling stellt der Einsatz von Stents dar. Es gibt bedeckte und unbedeckte Stents, wobei durch die Maschen der unbedeckten Stents sekundär auch Coils ins Aneurysma gelassen werden können (Krings et al., 2005a). Stents kommen zum derzeitigen Zeitpunkt regulär und als alleinige langfristige Methode nur in großen Gefäßen zum Einsatz, da es noch technische Probleme mit den hierfür verwendeten Materialien wie beispielsweise die Navigation in gewundenen Gefäßbezirken gibt. Außerdem ist die genaue Anpassung von Stents notwendig, um auf

lange Sicht Komplikationen wie eine neointimale Proliferation und In-Stent-Stenose zu verhindern. Diese Probleme sind noch nicht suffizient gelöst.

Einen guten Überblick über die während des Coilings auftretenden Komplikationen gibt die 2008 publizierte ATENA-Studie, in der das unmittelbare Outcome nach der endovaskulären Therapie von unrupturierten Aneurysmen untersucht wurde. Die Patienten wurden endovaskulär entweder allein mit Coils (54,5 %), mit der Ballon Remodeling Technik (37,3 %) oder mit Stents (7,8 %) behandelt. Bei 4,3 % der behandelten Aneurysmen gelang der endovaskuläre Verschluss nicht. Bei 7,1 % der Interventionen kam es zu thromboembolischen Ereignissen, in 2,6 % der Fälle zu intraoperativen Rupturen und bei 2,9 % ergaben sich technische Schwierigkeiten. Durch die Intervention verursachte Ereignisse, die permanente oder vorübergehende neurologische Defizite oder den Tod zur Folge hatten, traten in 5,4 % der Fälle auf. Insgesamt betrug nach einem Monat die Mortalität 1,4 % und die Morbidität 1,7 % (Pierot et al., 2008).

Zerebrale Ischämien können sich während der Angiographie durch Vasospasmen ereignen und theoretisch denkbar ist auch ein iatrogener Gefäßverschluss durch deplatzierte Coils (Lavine et al., 2000).

Die wesentlichsten Probleme des Coilings bestehen jedoch in dem langfristig ausbleibenden kompletten Verschluss des Aneurysmas durch eine unvollständige Thrombosierung und in der einsetzenden Rekanalisierung des Coilpaketes. Da die erhoffte langfristige Obliteration ausbleibt, kann diese Form der Behandlung somit nicht als definitiv und zuverlässig angesehen werden.

Vor allem bei Aneurysmen, die nicht vollständig verschlossen werden konnten und bei denen postinterventionell noch ein Hals nachweisbar ist, ergibt sich das Problem der „Coilkompaktierung“. Ein organisierter Thrombus wird durch den im Gefäß bestehenden Blutdruck in den Dom des Aneurysmas gedrückt, wodurch eine erneute Rupturgefahr besteht.

In der ISAT-Studie zeigte sich bereits nach einem Jahr eine leicht größere Rate an Rezidivblutungen nach Coiling. In aktuellen Publikationen wird daher die Frage gestellt, ob das Clipping bei bestimmten Patientengruppen auf längere Sicht dem Coiling durch eine bessere Effektivität (geringere Rezidivblutungen) überlegen sein könnte. Dies bezieht sich darauf, dass für Patienten < 40 Jahre keine nennenswerte Überlegenheit des Coilings bezüglich der Interventionssicherheit besteht und ein besserer Langzeitschutz durch das Clipping somit eine längere Lebenserwartung für diese Altersgruppe bedeuten könnte (Mitchell et al., 2008).

1.2.3 Management des unrupturierten Aneurysmas

Große Einigkeit herrscht bezüglich der Therapienotwendigkeit eines rupturierten zerebralen Aneurysmas mit Subarachnoidalblutung, da es hierzu im Hinblick auf Morbidität und Mortalität keine vertretbare Alternative gibt.

Nicht so eindeutig fällt jedoch die Antwort auf die Frage nach dem richtigen Vorgehen bei einem Patienten mit einem unrupturierten, klinisch asymptomatischen Aneurysma aus, welches beispielsweise als Zufallsbefund bei einer kranialen Bildgebung auffällig geworden sein kann.

Wie bereits ausgeführt wurde, bergen sowohl das Coiling als auch das Clipping spezifische interventionelle Risiken. Diesen lässt sich die relativ geringe durchschnittliche Rupturrate zerebraler Aneurysmen im natürlichen Verlauf entgegen setzen. Es stellt sich daher die berechtigte Frage, ob sich das Akutrisiko einer Präventivtherapie mit dem natürlichen Rupturrisiko im Verlauf rechtfertigen lässt.

Im Zeitraum 1991-1998 wurde versucht, dieser Frage mittels der ISUIA-Studie (International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms) beizukommen (Wiebers et al., 2003).

In diese Studie wurden insgesamt 4060 Patienten eingeschlossen. Hiervon wurden 1692 keiner Therapie zugeführt, bei 1917 ein Clipping vorgenommen und 451 Patienten endovaskulär behandelt. Es zeigte sich, dass die kumulative 5-Jahres-Rupturrate abhängig ist von der Größe und der Lokalisation des Aneurysmas. Die Wahrscheinlichkeit einer Ruptur steigt mit zunehmender Größe an und ist für Aneurysmen des hinteren Stromgebietes größer als für diejenigen im vorderen Kreislauf. Weiter hat auch der Faktor, schon einmal eine SAB durch die Ruptur eines anderen Aneurysmas erlitten zu haben, einen steigernden Einfluss auf die kumulative Blutungsgefahr (siehe Tab. 2).

Dieser Studie zu Folge sollte eine Intervention dem Patienten nur dann eindeutig empfohlen werden, wenn das individuelle kumulative Blutungsrisiko des Aneurysmas in Abhängigkeit von Lokalisation, Aneurysmagröße und dem Alter das spezifische Risiko der Intervention übersteigt. Praktisch gesehen sollte demnach bei kleinen Aneurysmen des vorderen Kreislaufes tendenziell eher ein konservatives Procedere verfolgt werden, wohingegen Patienten mit großen Aneurysmen, insbesondere bei Lokalisation im hinteren Stromkreislauf, eher einer interventionellen Therapie zugeführt werden sollten.

Tab. 2: Kumulative 5-Jahres Rupturrate in Abhängigkeit von Größe und Lokalisation des unrupturierten Aneurysmas (ISUIA 2003)

	< 7mm		7-12 mm	13-24 mm	> 24 mm
	Gruppe 1	Gruppe 2			
Kavernöse A. carotis in. (n = 210)	0 %	0%	0%	3,0 %	6,4 %
AC/MC/IC (n = 1037)	0 %	1,5 %	1,5 %	14,5 %	40 %
Post-P comm (n = 445)	2,5 %	3,4 %	3,4 %	18,4 %	50 %

Gruppe 1: keine SAB in der Anamnese, Gruppe 2: stattgehabte SAB aus einem anderen Aneurysma, n= Fallzahl; AC = A. cerebri ant. & A. com. ant.; MC = A. cerebri med.; IC = nicht kavernöse A. carotis int.; Post-P comm = vertebrobasilares Stromgebiet inkl. A. com. post.

Jedoch muss diese "Faustformel" im Individualfall differenzierter betrachtet werden. So sind sowohl das Rupturrisiko als auch das interventionelle Risiko gleichermaßen für große Aneurysmen, Aneurysmen des hinteren Kreislaufs und bei älteren Patienten erhöht. Im Gegensatz dazu bestehen zugleich eine geringere Rupturrate und ein geringeres interventionelles Risiko für kleine Aneurysmen und Aneurysmen der vorderen Zirkulation.

Es spielen außerdem auch noch andere Risikofaktoren bei der Ermittlung des Rupturrisikos eine Rolle. In einer aktuellen Metaanalyse wurden Alter > 60 Jahre, weibliches Geschlecht, japanische oder finnische Herkunft und Symptomatik des Aneurysmas zusätzlich zu den Faktoren Aneurysmagröße > 5 mm und Lokalisation des Aneurysmas im hinteren Kreislauf als statistisch signifikante Risikofaktoren für eine Ruptur herausgearbeitet (Wermer et al., 2007). Ergänzend erhöhen auch eine positive Familienanamnese und eine bestehende Komorbidität sowie Rauchen das Rupturrisiko (Van Gijn et al., 2007; Juvela et al., 2008).

Es kann auch nicht davon ausgegangen werden, dass zerebrale Aneurysmen im Verlauf eine Beständigkeit über die Zeit aufweisen. Es muss also auch berücksichtigt werden, dass viele Aneurysmen eine Wachstumstendenz aufweisen. Als signifikante unabhängige Risikofaktoren für ein Aneurysmawachstum benennt Juvela weibliches Geschlecht und vor allen Dingen das Rauchen (Juvela 2002). Ein Hypertonus hat bekanntermaßen ebenfalls einen Einfluss auf das Aneurysmawachstum (Wermer et al., 2005).

Bei einem Patienten mit einem unrupturierten Aneurysma sollte das individuelle kumulative Blutungsrisiko dem ebenfalls individuellen Risiko der Intervention gegenübergestellt werden und im Gesamtzusammenhang betrachtet werden. Nach einer durchgeführten Risiko-Nutzen-Analyse sollte dann entschieden werden, ob ein konservatives Vorgehen oder eine interventionelle Therapie in Form eines Coilings oder Clipping durchgeführt werden sollte.

Im Falle eines zunächst konservativen Vorgehens sollte der Patient anhand von Angiographien zunächst einer relativ engmaschigen Verlaufskontrolle unterzogen werden, um eine Stabilität des Befundes über die Zeit nachzuweisen. Sollte dies nicht der Fall sein, so sollte eine Indikation zur Therapie großzügiger gestellt werden.

1.3 Magnetismus in der Medizin

1.3.1 Grundlagen des Magnetismus

Bereits 1624 entfernten der deutsche Wundarzt Wilhelm Fabry und seine Frau Marie Colinet erstmals einen Eisensplitter aus dem Auge eines Patienten mit Hilfe eines Magnetsteines. Das Verfahren der Magnetextraktion geht auf sie zurück und ist heutzutage fester Bestandteil in der Ophthalmologie.

Es gibt aber inzwischen zahlreiche Bereiche in der modernen Medizin, in denen sich zu diagnostischen und therapeutischen Zwecken der Magnetismus zu Nutze gemacht wird. Beispielsweise basieren die Kernspintomographie, die Transkranielle Magnetstimulation und auch neuere Anwendungen wie die Magnetgesteuerte Navigation durch Blutgefäße (Stereotaxis) auf magnetischen Prinzipien.

Ganz allgemein wird als Magnetismus das Phänomen bezeichnet, das die Kraftwirkung zwischen einem Magneten, bewegten elektrischen Ladungen und magnetisierbaren Gegenständen beschreibt. Grundlage des Magnetismus ist das magnetische Moment von Elementarteilchen auf der Basis der Elementarteilcheneigenbewegung oder auch die Wirkung von bewegten elektrischen Ladungen.

Die Kraftwirkung geschieht über ein Magnetfeld, welches aus Feldlinien besteht, die durchgehend in Richtung des magnetischen Feldes ausgerichtet sind. Dieses Feld lässt sich durch die magnetische Flussdichte oder Induktion B (Einheit Tesla) beschreiben, welche sich als Dichte der magnetischen Feldlinien pro Fläche veranschaulichen lässt. Eine andere Beschreibungsmöglichkeit ist die magnetische Feldstärke H (Einheit A/m). Zwischen den beiden Größen besteht im Vakuum folgende Beziehung:

$$B = \mu_0 * H$$

Es gilt hierbei für die magnetische Feldkonstante $\mu_0 = 4 \pi * 10^{-7} \text{ Vs/Am}$.

Mit der magnetischen Permeabilität μ , welche die Durchlässigkeit von Materie für magnetische Felder bestimmt, lassen sich diese beiden Größen auch im materieerfüllten Raum zueinander in Beziehung setzen:

$$B = \mu * H = \mu_0 * \mu_r * H$$

Die magnetische Permeabilität μ stellt dabei das Produkt aus der magnetischen Feldkonstante μ_0 und der relativen Permeabilitätszahl μ_r dar. Bei dia- und paramagnetischen Stoffen ist die relative Permeabilität μ_r eine Materialkonstante, wohingegen sie bei ferromagnetischen Stoffen auch von der Feldstärke abhängt.

Bringt man einen Körper in dieses gleichförmige Magnetfeld, so werden in seinem Innern die Feldlinien entweder verdichtet oder auseinandergedrängt. Es herrscht nicht mehr die ursprüngliche Induktion B_a sondern die neue Induktion B_i . Der Zusammenhang kann durch folgende Formel dargestellt werden:

$$B_i = B_a + B'$$

Die ursprüngliche Zahl an Feldlinien wird um den Betrag B' erhöht oder erniedrigt. Bei einer Erhöhung handelt es sich um paramagnetisches Material, bei einer Erniedrigung um diamagnetisches Material. Man kann für die Induktion auch schreiben:

$$B_i = \mu_r * B_a \quad \text{und} \quad B' = \chi_v * B_a$$

Die beiden Proportionalitätskonstanten, die relative Permeabilität μ_r und die Volumenssuszeptibilität χ_v , sind dimensionslos.

Es gilt für den zusätzlich zu addierenden Betrag B' , dass dieser das Produkt aus der gebräuchlicheren Magnetisierung M , dem magnetischen Moment pro Volumeneinheit, und der magnetischen Feldkonstante μ_0 darstellt. Daraus folgt:

$$B' = \mu_0 * M$$

M ist die Magnetisierung, im einfachsten Fall das Produkt aus externem Magnetfeld H und der dimensionslosen Volumenssuszeptibilität χ_V als Proportionalitätskonstante. Somit gilt:

$$M = \chi_V * H$$

Anhand der physikalischen Zusammenhänge kann verdeutlicht werden, dass die Wirkung eines Magneten auf Materie eine Polarisation bewirken kann und dass diese sowohl vom Magnetfeld als auch von den spezifischen materiellen Eigenschaften abhängt. Zusätzlich wird senkrecht zum Magnetfeld eine Kraft auf bewegte Ladungen ausgeübt, die Lorentzkraft.

Die makroskopische Magnetisierung von Festkörpern entsteht durch Addition der Beiträge der einzelnen atomaren Bestandteile, aus denen der jeweilige Festkörper aufgebaut ist. Voraussetzung für die Magnetisierbarkeit eines Feststoffes ist, dass seine einzelnen Bestandteile ein magnetisches Moment aufweisen. Diese müssen außerdem so angeordnet sein, dass sie sich nicht gegeneinander aufheben.

Es gibt verschiedene Klassen von Magnetismus in Materie (Dia-, Para-, Ferro-, Ferri-, Antiferro- und Superparamagnetismus). Die Kernsubstanz der in dieser Arbeit verwendeten Mikropartikel ist Magnetit (Fe_3O_4), weshalb auf dessen magnetische Eigenschaften an dieser Stelle eingegangen wird. Magnetit wirkt als solider Festkörper ferrimagnetisch. Oberhalb von 850 K, der materialspezifischen Curie-Temperatur, geht die magnetische Struktur von Magnetit verloren und der Stoff zeigt paramagnetisches Verhalten.

Ferro- und ferrimagnetisches Verhalten beruht darauf, dass Atome und Ionen nicht mehr isoliert voneinander vorliegen, sondern auch untereinander koppeln können. Charakteristisch für ferrimagnetische Stoffe ist, dass innerhalb mancher kleiner Bereiche im Festkörper (Weiss'sche Bezirke) die magnetischen Momente der Atome antiparallel zueinander ausgerichtet sind, ohne dass sie sich gegeneinander aufheben. Dadurch bleibt auch ohne äußeres angelegtes Magnetfeld in dem Weiss'schen Bezirk ein resultierendes magnetisches Moment übrig. Da die magnetischen Momente jedoch gleichmäßig über den Festkörper in alle Richtungen ausgerichtet sind, wirkt dieser ohne Anlegen eines äußeren Magnetfeldes nach außen zunächst nicht magnetisch.

Setzt man diesen Festkörper jedoch einem äußeren Magnetfeld aus, so richten sich alle magnetischen Momente entsprechend einer Vorzugsrichtung bis zu einer spezifischen

Sättigungsmagnetisierung M_s aus. Es ergibt sich ein makroskopisches magnetisches Moment, welches auch bei Entfernen des äußeren Magnetfeldes bestehen bleibt. Dieses nennt man „magnetisches Gedächtnis“. Makroskopisch ähnelt das Verhalten dem Ferromagnetismus.

Paramagnetismus tritt in allen Materialien auf, deren Atome oder Moleküle ein magnetisches Moment besitzen. Auch die paramagnetischen Eigenschaften eines Stoffes setzen sich additiv aus den paramagnetischen Eigenschaften der Atome, Ionen oder Bindungen zusammen. In der Physik werden alle Materialien mit positiver magnetischer Suszeptibilität und ohne magnetische Ordnung als paramagnetisch klassifiziert.

Ohne ein externes Magnetfeld sind die Molekularmagnete in einem paramagnetischen Stoff statistisch verteilt. Setzt man ihn jedoch einem Magnetfeld aus, so richten sich die magnetischen Momente gleichgerichtet aus. Paramagnetische Stoffe erhöhen die magnetische Flussdichte in ihrem Innern, wenn man sie einem externen Magnetfeld aussetzt. Die einzelnen magnetischen Momente sind hierbei jedoch völlig voneinander unabhängig, das heißt, es findet im Gegensatz zum Ferri- und Ferromagnetismus keine Kopplung untereinander statt. Die Magnetisierung liegt nur so lange vor, wie der Stoff dem Magnetfeld ausgesetzt ist, da die gleiche Ausrichtung nach Entfernen des Magnetfeldes durch thermische Fluktuationen sofort wieder zerstört wird.

Ab einer Teilchengröße von etwa 10-100 nm oder kleiner tritt bei eindomänigen Nanopartikeln aus Magnetit superparamagnetisches Verhalten auf. Die sehr kleinen Nanoteilchen sind eindomänig und verhalten sich auf Grund dieser Struktur wie ein Paramagnet, es tritt also keine Magnetisierung ohne externes Magnetfeld auf. Da das magnetische Moment aber auf Grund der Vielzahl der hierzu beitragenden Atome erheblich größer als beim Paramagnetismus ist, wird dieses Phänomen Superparamagnetismus genannt. (Holleman & Wiberg, 1995; Weiss & Witte, 1973)

1.3.2 Wechselwirkungen eines statischen Magnetfeldes mit Lebewesen

Es wird unterschieden zwischen statischen und extrem niederfrequenten Magnetfeldern (0-1 Hz), magnetischen Wechselfeldern (1 Hz bis 100 kHz) und elektromagnetischen Feldern (100 kHz bis 300 GHz) (Bernhard 2007).

Prinzipiell können alle drei Formen von Magnetfeldern mit dem menschlichen Körper in Wechselwirkung treten und diesen unter bestimmten Umständen auch verschiedenartig schädigen.

In dieser Arbeit kommen lediglich statische, durch einen Permanentmagneten induzierte Magnetfelder zur Anwendung, weshalb an dieser Stelle nur Wirkungen durch solche

Magnetfelder betrachtet werden. Es gibt drei etablierte physikalisch mögliche Wechselwirkungen des menschlichen Körpers mit statischen Magnetfeldern, die magnetische Induktion, magnetomechanische Wechselwirkungen und Interaktionen mit Elektronen, die kurz erläutert werden (Schenck 2005; Tenforde 2005; ICNIRP 1994):

a) Magnetomechanische Effekte

Diamagnetische und paramagnetische Moleküle des Körpers können durch ein Magnetfeld beeinflusst werden. Bei sehr hohen magnetischen Flussdichten ($B > 10\text{T}$) erfahren solche Moleküle in einem statischen Magnetfeld ein Drehmoment, wodurch sie sich parallel zum Feld ausrichten. Dadurch kann es zu Veränderungen der Enzymstruktur und in dessen Folge auch der metabolischen Eigenschaften kommen. Solche Makromoleküle finden sich unter anderem in den Photopigmenten der Retina.

b) Interaktionen von Elektronen

Ein gleichförmiges Magnetfeld beeinflusst den Übergang eines Elektrons auf ein niedrigeres Energieniveau, wodurch Störungen in den physiologischen biochemischen Prozessen denkbar sind. Diese theoretische Form der Wechselwirkung konnte allerdings experimentell noch nicht nachgewiesen werden.

c) Magnetische Induktion

Ein statisches Magnetfeld übt auf bewegliche Elektrolyte eine Lorentzkraft aus, wodurch eine Ladungsverschiebung induziert und ein elektrisches Feld erzeugt wird. Eine auf ein Blutgefäß wirkende Lorentzkraft verursacht dadurch eine Spannung quer zum Verlauf des Blutflusses, das sogenannte Blutflusspotenzial.

In Probandenstudien wurden die Auswirkungen einer einstündigen Exposition gegenüber einem homogenen Magnetfeld von 1,5 bis 8 T auf Vitalparameter wie Herzfrequenz, Blutdruck, Atemfrequenz, Sauerstoffsättigung und Körpertemperatur während und nach der Feldeinwirkung untersucht. Es konnten außer einem leichten Anstieg des systolischen Blutdruckwertes bei 8 T keine signifikanten klinischen Effekte auf die Vitalparameter nachgewiesen werden, wobei allerdings starke Bewegungen der Probanden ausgeschlossen wurden (Kangarlu et al., 1999; Chakeres et al., 2003b).

Bei einer Probandenstudie, in der die kognitive Leistungsfähigkeit mittels neuropsychologischer Tests und auditorischer Reaktionszeiten bei 0,05 T und 8 T verglichen wurde, konnten keinerlei Beeinträchtigungen durch ein statisches Magnetfeld festgestellt werden (Chakeres et al., 2003a). In anderen Studien wurden bei Probanden unter der Einwirkung von bis zu 1,6 T mit und ohne Kopfbewegungen leichte Beeinträchtigungen

der visuellen Perzeption und der visuell-motorischen Koordination festgestellt (De Vocht et al., 2003 & 2007). Milde sensorische Symptome wie Schwindel, Übelkeit und ein metallischer Geschmack im Mund konnten auch bei Probanden beobachtet werden, die in einem statischen Magnetfeld von 4 T den Kopf relativ stark bewegten (Schenck et al., 1992).

Des Weiteren wurden mögliche Effekte von statischen Magnetfeldern auf Lebewesen anhand von Tierversuchen und Zellkulturexperimenten erforscht. Die akuten Auswirkungen in den Versuchstierstudien unterschieden sich nicht wesentlich von denen in den Probandenstudien. Es konnten bisher keine Langzeitwirkungen auf Fortpflanzung, Entwicklung, Krebsentstehung oder Kebswachstum bis zu einer Flussdichte von 1 T sicher festgestellt werden. Für einen sicheren Ausschluss sei die Zahl an Tierversuchsstudien jedoch deutlich zu klein (Saunders 2005).

Es gibt aktuell eine stark ansteigende Zahl von Publikationen, die über Bioeffekte von statischen Magnetfeldern auf Zellkulturen berichten (Dini & Abbro, 2005). So konnte beispielsweise nachgewiesen werden, dass der Einfluss einer Flussdichte von 300 mT auf humane Glioblastomzellen zu Veränderungen von Zellgröße, -form und -ausrichtung sowie der Membranoberflächeneigenschaften führt (Teodori et al., 2006).

Es wird übereinstimmend darauf hingewiesen, dass vor dem Hintergrund einer rapiden Entwicklung neuer Technologien mit statischen Magnetfeldern (Magnetschwebbahn, MRT) die Studienlage in vivo, in vitro und epidemiologisch zum Ausschluss potenzieller gesundheitlicher Schäden absolut unzureichend ist (Lesczynski 2005; Saunders 2005; Dini & Abbro, 2005; Feychting 2005).

Die ICNIRP (International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection) hat 1994 Leitlinien für Grenzwerte bezüglich der Exposition von Menschen gegenüber statischen Magnetfeldern herausgegeben:

- Ganzkörperexposition 2 T
- Exposition einzelner Gliedmaßen 5 T
- Langzeitexposition am Arbeitsplatz 0,2 T
- Personen mit Herzschrittmacher oder elektronisch aktiven Implantaten 0,5 mT
- Personen mit elektrisch leitfähigen Implantaten 25 mT

(aus ferromagnetischem Material, falls die Dauer < 1 s ist)

1.4 Magnetische Nano- und Mikropartikel in der Medizin

Magnetische Nano- und Mikropartikel sind sehr kleine Teilchen, deren Kernsubstanz aus einem magnetischen Werkstoff besteht. Für biomedizinische Anwendungen sind sie in der Regel mit einer Hülle umgeben, beispielsweise aus Polymerstoffen. Sie werden daher auch als Core-Shell-Partikel bezeichnet (siehe Abb. 5).

Der Term Nanopartikel bezieht sich definitionsgemäß auf Partikel, die kleiner als $1\ \mu\text{m}$ sind. Typischerweise sind sie jedoch deutlich kleiner als $500\ \text{nm}$ (Berry & Curtis, 2003). Andere Autoren schreiben daher auch, dass für gewöhnlich mit dem Begriff „Nanopartikel“ Teilchen gemeint sind, die kleiner als $100\ \text{nm}$ sind. Die Bezeichnung Mikropartikel bezieht sich auf den Größenbereich von $1\text{-}1000\ \mu\text{m}$. Der Term Mikrosphäre wird alternativ für Partikel im Mikrometerbereich verwendet, die aus einer Vielzahl von Nanopartikeln hergestellt sind. Solche Partikel kommen in dieser Arbeit mit dem Magseal® zur Anwendung, werden jedoch im Weiteren als Mikropartikel bezeichnet. Es seien zur Veranschaulichung einige biologische Strukturen genannt, die sich in einem vergleichbaren Größenbereich wie Nano- und Mikropartikel befinden: Zellen ($10\text{-}100\ \mu\text{m}$), Kapillaren ($\text{Ø } 5\ \mu\text{m}$), Virus ($20\text{-}450\ \text{nm}$), Protein ($5\text{-}50\ \text{nm}$). Es gibt bereits einige biomedizinische Anwendungen für magnetische Nano- und Mikropartikel. Beispiele hierfür sind bestimmte MRT-Kontrastmittel, die magnetische Hyperthermie und die gezielte magnetische Wirkstofffreisetzung (magnetic drug targeting).

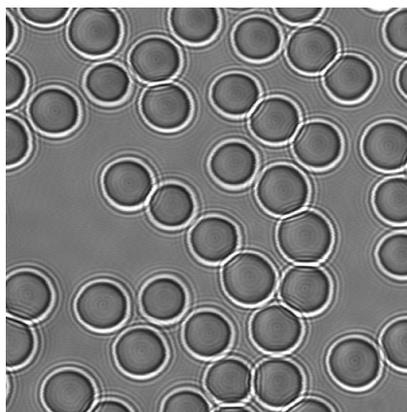


Abb. 5: Core-Shell-Partikel mit Kern und Hülle

1.4.1 Material

1.4.1.1 Magnetisches Kernmaterial

Das Kernmaterial magnetischer Nano- oder Mikropartikel für biomedizinische Anwendungen muss zum einen ausreichende magnetische Eigenschaften besitzen und zum anderen eine sehr gute Biokompatibilität aufweisen. Nach Sichtung aller

potenzieller magnetischer Werkstoffe und dem Ausschluss auch nur theoretisch toxischer magnetischer Werkstoffe stehen nach derzeitiger Studienlage nur Gadolinium-Chelatkomplexe, diverse Ferrite wie Bariumferrit und Strontiumferrit und Eisenoxide wie Maghemit (Fe_2O_3) und Magnetit (Fe_3O_4) zur Auswahl. Von diesen besitzen momentan allerdings nur Maghemit, Magnetit und die Gadoliniumchelate eine medizinische Zulassung (Dutz 2008).

Partikel, die auf Eisenoxiden in Verbindung mit Kobalt (CoFe_2O_4), Nickel (NiFe_2O_4), oder Mangan (MnFe_2O_4) basieren, haben sehr gute magnetische Eigenschaften. Sie könnten aber potenziell sehr toxisch wirken und müssten für eine biomedizinische Anwendung mit einer absolut nicht-permeablen Hülle versehen werden (McBain et al., 2008). Eisen selbst ist zwar ferromagnetisch, neigt aber in wässrigem Milieu zur Korrosion. Andere Materialien mit geeigneten magnetischen Eigenschaften wären noch Seltene-Erden-Metalle. Aber auch für die kann ein potenziell toxischer Effekt noch nicht ausgeschlossen werden (McBain et al., 2008).

Da Gadolinium-Chelatkomplexe bei Raumtemperatur paramagnetisches Verhalten aufweisen und für Ferrite noch keine Studien bezüglich der Bioverträglichkeit vorliegen, stellen Eisenoxide wie Magnetit oder Maghemit aktuell das Material der Wahl für biomedizinische Anwendungen dar (Dutz 2008; Holzapfel 2008).

1.4.1.2 Coating und Funktionalisierung

Anorganische Stoffe wie Magnetitnanopartikel können in einer Polymerhülle verkapselt werden, um sie vor äußeren Einflüssen zu schützen oder an bestimmte Bedingungen anzupassen. Bei Magnetit muss zwar keinerlei Toxizität des eisenoxidhaltigen Kerns befürchtet werden, jedoch sind Nano- und Mikropartikel auf Grund des sehr großen Oberfläche/Volumen-Verhältnisses erheblich reaktiver und müssen durch ein „Coating“, also eine Umhüllung des magnetischen Kerns, gegen Korrosion geschützt werden (McBain et al., 2008).

Außerdem kann es auf Grund einer Agglomeration von Teilchen zu größeren Thromben kommen, welche als potenzielle Gefahr eines Gefäßverschlusses gesehen werden müssen (Alexiou et al., 2000). Durch eine geeignete Oberflächenbeschichtung von Nanopartikeln kann eine kolloidal stabile, sterische Suspendierung im Fluid erreicht werden und dadurch die Bildung von Thromben während der Anwendung weitestgehend vermieden werden (Dutz 2008).

Eine weitere Notwendigkeit für das Coating ergibt sich aus den immunologischen Reaktionen des Körpers gegenüber den Partikeln. Kurze Zeit nach einer intravaskulären Partikelinjektion setzt die Oponisierung anhand von Plasmaproteinen ein. Daraufhin

werden die Partikel von dem Retikuloendotheliales System (RES) erkannt und phagozytiert. Die größte Rolle spielen hierbei die Makrophagen in der Leber (Kupferzellen). Zu kleinerem Anteil sind aber auch die Makrophagen von Milz, Knochenmark und Lymphknoten sowie die in der Blutzirkulation beteiligt (Berry & Curtis, 2003) (siehe Abb. 6).

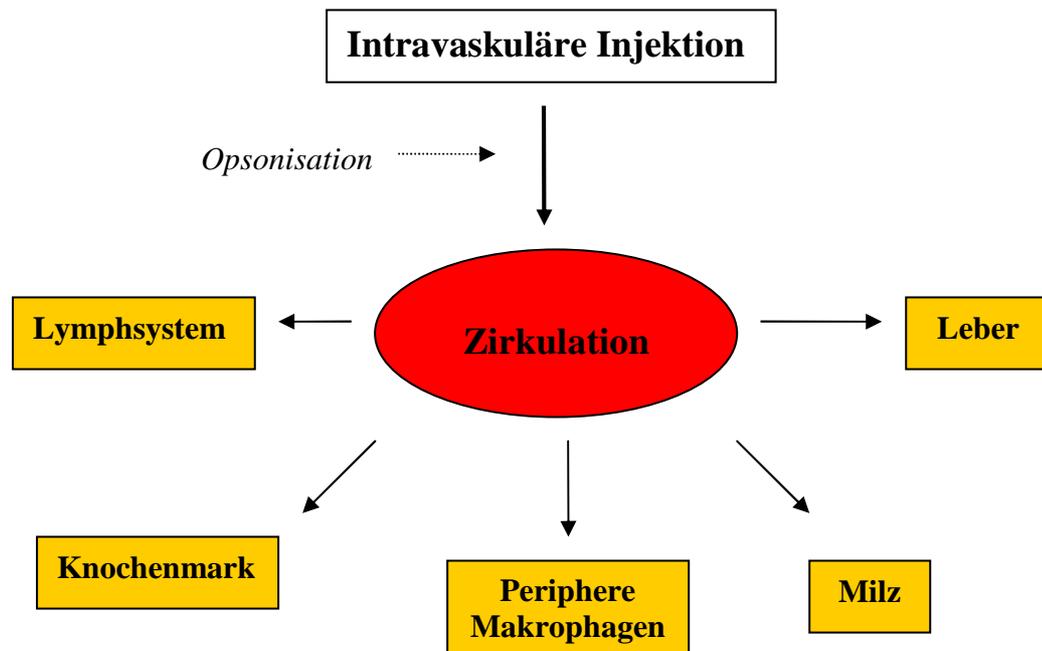


Abb. 6: Die Verteilung von magnetischen Eisenoxidpartikeln nach intravaskulärer Injektion

Je nach Anwendung ist die Pharmakokinetik der Partikel verschieden zu bewerten.

Für die MRT-Kontrastmittel des Retikuloendotheliales Systems SPIO und USPIO ist die Pharmakokinetik als Voraussetzung und somit als klarer Vorteil zu sehen. Bei anderen Anwendungen wie dem magnetic drug targeting sind die Reaktionen des RES jedoch von Nachteil, da die freie Zirkulations- und Wirkzeit der Partikel begrenzt ist.

Partikel mit einer hydrophoben Oberfläche werden schneller und effizienter opsonisiert und aus dem Blutkreislauf entfernt als hydrophilere Partikel. Gaur gelang es über eine hydrophile Beschichtung, applizierte Partikel länger als 8 h in der Blutzirkulation zu halten (Gaur et al., 2000). Vorteilhaft ist in diesem Zusammenhang auch eine negative oder neutrale Oberflächenladung (Alexis et al., 2008). Eine hydrophile Hülle wird jedoch in wässrigem Medium wie dem Blut schneller wieder abgewaschen als eine hydrophobe, was Aggregation und Sedimentation der Partikel zur Folge hat (Holzapfel 2008).

Die häufigsten Hüllmaterialien in der Literatur seien an dieser Stelle vorgestellt. Es handelt sich hierbei um natürliche Polymere wie Dextranderivate und um synthetische organische Polymere wie beispielsweise Polyethylenglykol (PEG), Polyethylenoxid (PEO), Poloxamere und Polyoxamine (Berry & Curtis, 2003; McBain et al., 2008).

Selten verwendete alternative Coatingmaterialien sind Silica und Gold (McBain et al., 2008).

Dextranderivate (Kohlenhydrate) werden häufig für biomedizinische Anwendungen verwendet, da sie sehr biokompatibel sind. Sie lassen sich auf Grund der vorhandenen Hydroxylgruppen auch sehr gut funktionalisieren. Ungünstigerweise sind sie dadurch allerdings oft hydrophil. Außerdem sind sie häufig wenig mechanisch stabil und haben die Neigung, schnell porös und unselektiv adsorbiert zu werden (McBain et al., 2008).

Synthetische organische Polymere wie Polyethylenglykol (PEG), Polyvinylalkohol (PVA) und Poly-L-Laktin-Säure haben in der Regel eine bessere mechanische Stabilität als natürliche Polymere. Einige haben aber ebenfalls die Tendenz, schnell porös zu werden, was wiederum eine Korrosion zur Folge hat. Die Rolle der dichten Bürsten von Polymeren, insbesondere von dem PEG, ist die Hemmung der Opsonisation, wodurch längere Zirkulationszeiten erreicht werden können (Berry & Curtis 2003; Alexis et al., 2008). PEG ist hydrophil und kann beispielsweise als Hüllmaterial magnetischer Nanopartikel für MRI-Applikationen und für das magnetic drug targeting eingesetzt werden, lässt sich allerdings als Polyether relativ schlecht organisch funktionalisieren (Kohler et al., 2006). PVA ist ebenfalls hydrophil und wird für das magnetic drug targeting verwendet (Schulze et al., 2006).

Die zunächst aus protektiven Gründen verkapselten Partikel können noch weiter funktionalisiert und modifiziert werden, indem Medikamente, Aminosäuren, Polysaccharide und sogar komplexe Proteine wie Antikörper an die Polymerhülle angebunden werden (Holzapfel 2008). Es konnte beispielsweise gezeigt werden, dass die spezifische Zellaufnahme von Polypyrrol-Magnetit-Nanosphären in Brustkrebszellen stark erhöht werden kann, wenn die Partikel mit Herceptin funktionalisiert werden und dadurch über HER-2-vermittelte Endozytose aufgenommen werden. Dies ist ein interessanter Ansatz für Hyperthermieanwendungen und die gezielte Wirkstoff-freisetzung in der Brustkrebstherapie (Wuang et al., 2008). Die Oberflächenfunktionalisierung kann auch dafür genutzt werden, die Zirkulationszeit im Blut zu verlängern, woran derzeit intensiv geforscht wird. Zum jetzigen Zeitpunkt beträgt die maximale

Zirkulationszeit im Blut kommerziell erhältlicher Partikel allerdings erst einige Stunden (Alexis et al., 2008).

1.4.2 Biokompatibilität von Eisenoxidpartikeln

Weder in Tierversuchen noch beim Menschen konnte eine toxische Wirkung durch die intravenöse Applikation von Eisenoxid-Nanopartikelsuspensionen beobachtet werden.

In einer Studie, die im Zusammenhang mit der Verwendung von Eisenoxid-Nanopartikelsuspensionen als MRT-Kontrastmittel durchgeführt wurde, injizierte man den Versuchstieren eine massive Menge Eisenoxid von 250 mg/kg Körpergewicht. Nach 48 h waren die Eisenkonzentrationen in Leber, Lunge und Milz deutlich erhöht. Lichtmikroskopisch zeigte sich, dass sich das Eisen vollständig im retikulohistiozytären System befand (Bacon et al., 1987). Diese mikroskopischen Beobachtungen wurden in weiteren Studien bestätigt (Lübbe et al., 1996b; Saini et al., 1987). Trotz der massiven Eisenkonzentration in der Leber konnte kein biochemischer Nachweis eines hepatozellulären Schadens gefunden werden (Bacon et al., 1987; Saini et al., 1987). Später konnte gezeigt werden, dass sich bereits nach 1 h etwa 90 % dieser applizierten Partikel in Leber und Milz ansammeln (Weissleder et al., 1989).

Nach der intravenösen Injektion einer geringeren Menge Eisenoxid (30 mg/kg Körpergewicht) waren nach 10-11 Wochen die histomorphologischen und die biochemischen Ergebnisse wieder so wie vor der Verabreichung. Die Partikel werden von retikulohistiozytären Zellen aufgenommen, so dass die hepatozelluläre Funktion nicht gestört wird und eine eiseninduzierte Schädigung nicht eintritt. Des Weiteren zeigten quantitative Eisenzielstudien, dass die Eisenpartikel teilweise degradiert und über den Eisenstoffwechsel metabolisiert werden (Bacon et al., 1987; Weissleder et al., 1987). In Tierstudien zu Pharmakokinetik und Toxizität fanden sich markierte Partikel auch im Hämoglobin, so dass selbst Eisenmangelanämien ausgeglichen werden konnten. Es wurden auch über einen längeren Zeitraum keine mutagenen, akut oder subakut toxischen Effekte durch die applizierten Eisenoxidnanopartikel festgestellt (Weissleder et al., 1989).

Letztendlich wurden auch erste Probandenversuche durchgeführt, bei welchen Dosen von etwa 2 mg/kg bis etwa 10 mg/kg Körpergewicht intravenös verabreicht wurden. Es wurden auch hier keine Nebeneffekte beobachtet und in der Verlaufskontrolle nach 6 Monaten waren alle Laborwerte wieder im Normalbereich (Stark et al., 1988). Auch in weiteren Probandenstudien konnte kein Anhaltspunkt für eine Toxizität gefunden werden (Lübbe et al., 1996a; Weissleder et al., 1988). Eisenoxidnanopartikelsuspen-

sionen sind heute als MRT-Kontrastmittel für das Retikuloendotheliale System (SPIO und USPIO) im Einsatz.

1.4.3 Einfluss der Partikelgröße

Die Partikelgröße hat für die Eigenschaften der Partikel eine sehr große Bedeutung. So beeinflusst sie die magnetischen Eigenschaften der Teilchen, die Zeit bis zur Aufnahme durch das RES, die Stoffwechselung und die Gewebediffusion. Des Weiteren werden durch die Teilchengröße die effektive Oberfläche, die Dipol-Dipol-Wechselwirkungen zwischen den Teilchen und die Sedimentation und Stabilität im Fluid mitbestimmt.

Zunächst soll auf die Abhängigkeit der magnetischen Eigenschaften von der Partikelgröße eingegangen werden. Magnetitteilchen weisen je nach Durchmesser superparamagnetisches oder ferrimagnetisches Verhalten auf. Der theoretische Hintergrund wurde in 1.3.1 erläutert. Die Grenze für Magnetit von superparamagnetischem zu ferrimagnetischem Verhalten liegt im Bereich 10-100 nm und ist auch von der Materialbeschaffenheit abhängig. Nach Dutz tritt der Superparamagnetismus bei Magnetit in der Regel bei Partikeln < 60 nm auf, Berry gibt diesen Grenzwert bei etwa 20 nm an und Tartaj spricht von 15 nm (Berry & Curtis, 2003; Dutz 2008; Tartaj et al., 2003).

Größere, oberhalb der materialabhängigen Grenze gelegene Partikel bestehen aus mehr als einer Domäne und weisen ferrimagnetisches Verhalten auf. Sie besitzen eine höhere magnetische Suszeptibilität und dadurch eine einfachere magnetische Steuerbarkeit. Es bleibt jedoch nach Entfernen des Magnetfeldes eine permanente Restmagnetisierung in den Teilchen bestehen, wodurch sich die Wahrscheinlichkeit einer magnetischen Agglomeration und des potenziellen Gefäßverschlusses erhöht (Berry & Curtis, 2003). Erfahrungen mit dem magnetic drug targeting haben aber gezeigt, dass eine Partikelgröße von mindestens 100 nm essentiell ist, um einen ausreichenden Einfluss durch das Magnetfeld für In-Vivo-Anwendungen zu haben. Je größer die Partikel sind, desto besser werden sie über eine gegebene Distanz durch ein statisches Magnetfeld angezogen. Daher werden auch noch bessere Ergebnisse mit Partikeln erreicht, die bis zu 1 μm groß sind (Lübbe et al., 1996a).

Der offensichtliche Vorteil der viel kleineren superparamagnetischen Nanopartikel liegt darin, dass nach Entfernen des Magnetfeldes keine Restmagnetisierung zurückbleibt, wodurch die Wahrscheinlichkeit der magnetischen Agglomeration erheblich geringer ist. Daher entstand die Idee, Mikrosphären wie etwa das Magseal herzustellen, bei denen eine Vielzahl von superparamagnetischen Nanopartikeln zu einem etwa 1 μm großen Gesamtpartikel mit gemeinsamer Hülle zusammengefasst sind. Dadurch soll die Restmagnetisierung und Agglomeration verhindert werden, um sie bei einer guten

magnetischen Steuerbarkeit auch für Anwendungen in größeren Blutgefäßen interessant zu machen (Tartaj et al., 2003).

Es konnte aber von Dutz in einer aktuellen Publikation gezeigt werden, dass die magnetischen Eigenschaften von Nanopartikelclustern in einer gemeinsamen Hülle nicht von der Größe der enthaltenen Primärpartikel abhängen, sondern von der Größe der gebildeten Cluster. Auch die Sedimentationsgeschwindigkeit hängt von der Clustergröße ab. Einzelne Cluster können durch Alterungsprozesse regelrecht miteinander verkleben und eine gemeinsame Hülle ausbilden. Dies wurde bei sedimentierten Clustern beobachtet, die teilweise sehr große Agglomerate ausbildeten (Dutz 2008).

Die Partikelgröße hat auch Einfluss auf die Eliminationsrate durch das Retikuloendotheliale System und auf die Verstoffwechslung in vivo. Je größer die Partikel sind, umso eher werden sie vom RES erkannt und aufgenommen. Somit ist eine der Strategien zur Verlängerung der Zirkulationszeit eine Verkleinerung der Teilchengröße (Moghimi et al., 2001; Berry & Curtis 2003). Durch eine Partikelgröße < 100 nm lassen sich die phagozytotische Aufnahme von Nanopartikeln, insbesondere durch Leber und Milz, deutlich hinauszögern und eine verlängerte Zirkulationszeit erreichen. Jedoch sollte ein Durchmesser von 10 nm nicht unterschritten werden, da die Nanoteilchen ansonsten vermehrt per Exkretion von der Niere ausgeschieden werden (Alexis et al., 2008).

Auch eine aktive und/oder passive Gewebeaufnahme wird maßgeblich von der Partikelgröße beeinflusst. Es zeigt sich grundsätzlich eine verbesserte Gewebediffusion bei Partikeln, die kleiner als 100 nm sind (Portet et al., 2001). Es muss allerdings angemerkt werden, dass dies auch von den speziellen Gewebeeigenschaften abhängt. So bleibt eine Diffusion von nicht speziell hierfür funktionalisierten Nanopartikeln in das Nierengewebe und ins Gehirn weitgehend aus. Dies ist auf das Vorhandensein der Blut-Hirn-Schranke und der zonulae occludentes zurückzuführen, deren Kontakte kleiner als 1 nm breit sind. Größere Partikel diffundieren nicht, sondern bleiben an den Gefäßwänden im Zielgewebe haften, was wiederum das Risiko von Thrombosen mit sich bringt (Berry & Curtis, 2003).

Weitere Vorteile bei der Verwendung von magnetischen Nanopartikeln < 100 nm im Gegensatz zum Einsatz größerer Partikel sind, dass sie eine effektivere Oberfläche durch ein größeres Oberflächen-Volumen-Verhältnis besitzen, eine niedrigere Sedimentationsrate und eine höhere Stabilität im Fluid aufweisen. Außerdem sind die Dipol-Dipol-Wechselwirkungen zwischen kleineren Teilchen sehr deutlich reduziert, da der Partikelradius r mit r^6 in die Rechnung eingeht (Tartaj et al., 2003).

1.4.4 Biomedizinische Anwendungen magnetischer Nanopartikel

1.4.4.1 MRT-Kontrastmittel

In den 1980er Jahren erfuhren magnetische Nanopartikel durch die aufkommende Technologie der Kernspintomographie vermehrt Beachtung in der Medizin, da ihr Potential als Kontrastmittel für die aufkommende Technologie der Kernspintomographie erkannt wurde. Tatsächlich kommen heute superparamagnetische Eisenoxidnanopartikel als Kontrastmittel zur Darstellung des Retikulohistiozytären Systems zum Einsatz.

Man unterscheidet SPIO (superparamagnetic iron oxides) mit einem Durchmesser von größer als 50 nm von USPIO (ultrasmall superparamagnetic iron oxides), die kleiner als 50 nm sind. SPIO kommen vor allem als Kontrastmittel zur Darstellung der Leber zum Einsatz (Lumirem®), wohingegen USPIO als Gefäß-Kontrastmittel sowie zur Differenzierung von Lymphknoten-Metastasen verwendet werden (Sinerem®).

Das Prinzip basiert auf der im Gegensatz zu Tumorgewebe selektiven Aufnahme der Eisenoxidnanopartikel durch das Retikulohistiozytäre System, wodurch unterschiedliche Kontrastmitteleffekte entstehen. Die leicht unterschiedliche Partikelgröße wird deshalb so gewählt, da Nanopartikel von etwa 30 nm oder größer schneller von Leber und Milz aufgenommen werden, wohingegen Partikel mit darunterliegenden Größen eher von Makrophagen in der Zirkulation, in den Lymphknoten oder im Knochenmark aufgenommen werden (Pankhurst et al., 2003).

Des Weiteren werden noch paramagnetische Materialien wie Gadolinium-Chelatkomplexe als Kontrastmittel in der Kernspintomographie verwendet.

1.4.4.2 Hyperthermie und Thermoablation

Es wird derzeit intensiv an modernen minimalinvasiven Tumorthapien wie der magnetischen Hyperthermie und der Thermoablation geforscht. Bei diesen Verfahren wird ein Tumor entweder mittels direkter Injektion oder über eine zuführende Arterie mit magnetischen Nanopartikeln beladen und durch den nachfolgenden Einsatz eines magnetischen Wechselfeldes erwärmt und so geschädigt (Jordan & Maier-Hauff, 2007). Die Wärmeentwicklung beruht hierbei vor allem auf dem physikalischen Prinzip der Hysterese: Ein magnetisches Material kann durch die Aktivität eines externen Wechselfeldes erhitzt werden, da Verlustprozesse während der Ummagnetisierung von magnetischem Material mit niedriger elektrischer Leitfähigkeit auftreten (Tartaj et al., 2003).

Beträgt die Temperatur bei der Behandlung 41° C bis 46 ° C im Tumor, so spricht man von Hyperthermie. Diese wird als vielversprechende Ergänzung einer Chemo- oder

Radiotherapie angesehen und dient dem Zweck, die Zellen vorher zu sensibilisieren (Jordan et al., 1999).

Werden hingegen höhere Temperaturen zwischen 43° C und 55° C erreicht, so spricht man von magnetischer Thermoablation. Die intensive Wärmementwicklung hat starke zytotoxische Effekte auf den Tumor und umgebendes gesundes Gewebe (Hilger et al., 2002).

Aktuell wird die magnetische Hyperthermie in klinischen Studien an Patienten mit nicht resektionierbaren Hirntumoren wie dem Glioblastoma multiforme oder rekurrenten Prostatakarzinomen auf ihre Anwendung am Menschen getestet und weiterentwickelt (Johannsen et al., 2007; Maier-Hauff et al., 2007). Außerdem soll die Effektivität der Hyperthermie in naher Zukunft auch für das Mammakarzinom in einer klinischen Studie getestet werden (Dutz 2008).

Die ersten drei klinischen Studien zur Therapie des Prostatakarzinoms mit der Hyperthermie zeigten eine gute Toleranz durch die Patienten und wurden als Ergänzung zu einer Radiotherapie verabreicht. Die Technik sei allerdings noch nicht ganz ausgereift und müsse noch weiter verfeinert werden (Johannsen et al., 2007; Gneveckow et al., 2005).

Auch bei ersten Therapieversuchen von 14 Glioblastoma multiforme-Patienten wurde eine gute Verträglichkeit und eine sichere Anwendbarkeit festgestellt. Der Median der maximal gemessenen intratumoralen Temperatur betrug 44,6 °C (42,4 – 49,5 °C). Es sollen Zeichen lokaler Tumorkontrolle beobachtet worden sein (Maier-Hauff et al., 2007).

1.4.4.3 Magnetic drug targeting

Das sogenannte magnetic drug targeting weist zahlreiche Gemeinsamkeiten mit dem in dieser Arbeit untersuchten Verfahren auf und soll deshalb ausführlicher betrachtet werden. Die Idee für die gezielte magnetisch gesteuerte Wirkstofffreisetzung geht zurück in die späten 1970er Jahre. Damals führte Widder mit Chemotherapeutika beladene magnetisch steuerbare Mikrosphären in die Krebstherapie ein (Widder et al., 1978). Es werden zunächst Wirkstoffe wie beispielsweise Chemotherapeutika, Radionuklide oder auch Antikörper an magnetische Mikro- oder Nanopartikel angebunden oder in diese eingekapselt. Die Anbindung wird beispielsweise über eine Funktionalisierung der Hülle realisiert. Dann werden über einen Katheter die beladenen Partikel nahe dem Zielgewebe intravenös oder intraarteriell injiziert, während extrakorporal Magneten über dem Zielgewebe fokussiert werden. Wenn die magnetischen Anziehungskräfte die Strömungskräfte übertreffen, werden die Partikel an der Zielseite zurückgehalten und

gegebenenfalls von den Endothelzellen des Zielgewebes aufgenommen (Tartaj et al., 2003) (siehe Abb. 7).

Bei systemischen Chemotherapien muss in der Regel eine relativ hohe Wirkstoffmenge verabreicht werden, um am Wirkort die therapeutisch notwendige Konzentration zu erreichen. Ein großer Vorteil von magnetic drug targeting könnte vor allem in der Reduktion von systemischen Nebenwirkungen liegen, wie sie bei der Verabreichung von zytotoxischen Chemotherapeutika zur Krebsbehandlung oft auftreten. Daher wird die magnetisch gesteuerte Wirkstofffreisetzung insbesondere als potenzieller Ersatz oder Ergänzung einer systemischen Chemo- oder Radiotherapie bei einem lokalisierten Tumorleiden gesehen (Alexiou et al., 2000).

Für die Konzentration von Magnetpartikeln im Zielgewebe anhand extrakorporaler Magnetfelder arbeiten zwei Kräfte gegeneinander. Die Anziehungskräfte des Magneten wirken den hämodynamischen Kräften entgegen, die von der Strömung auf die Partikel ausgeübt werden (McBain et al., 2008). Die Durchführbarkeit des Verfahrens ist deshalb zum einen abhängig von Faktoren wie der magnetischen Feldstärke, dem Gradienten, den volumetrischen und magnetischen Eigenschaften der Partikel und zum anderen von hämodynamischen Eigenschaften wie der Blutflussrate, der Ferrofluidkonzentration und der Zirkulationszeit. Auch physiologische Parameter wie die Gewebetiefe und die Reversibilität der Medikament-Carrier-Bindung spielen für eine erfolgreiche Anwendung eine Rolle. Insbesondere für die Anwendung in größeren Blutgefäßen ist es wichtig, dass neben einer ausreichenden Magnetfeldstärke auch ein entsprechend hoher Magnetfeldgradient besteht, um eine translationelle Bewegung in Richtung des Magneten zu bewirken (Pankhurst et al., 2003). Allgemein sind größere Partikel wie etwa die 1 μm großen magnetischen Mikrosphären effektiver im Widerstand gegen die Dynamik innerhalb des Blutflusssystem als kleinere Nanopartikel. Dies gilt insbesondere für die Verhältnisse in größeren Arterien und Venen (Tartaj et al., 2003). Dort herrschen durch den stärkeren Volumenstrom und eine höhere Blutflussgeschwindigkeit relativ große Strömungskräfte. Die Flussgeschwindigkeit beträgt in der Aorta etwa 40 cm/s, in Arterien noch etwa 10 cm/s und in Kapillaren lediglich 0,5 cm/s (ICNIRP 1994; Tartaj et al., 2003). Vorhergehende Untersuchungen zur Fluidodynamik von Magnetic drug targeting haben gezeigt, dass für die meisten auf Magnetit basierenden Carrier Flussdichten von 0,2 T mit Feldgradienten von näherungsweise 8 T /m für Femoralarterien und größer als 100 T /m für Carotidararterien notwendig sind (Voltairas et al., 2002).

Die Lösung des Wirkstoffes im Zielgewebe kann durch enzymatische Aktivität oder den Wechsel der physiologischen Konditionen wie Temperatur, pH-Wert oder Osmolalität bewirkt werden (Alexiou et al., 2000). Das Targeting kann durch eine entsprechende Oberflächenfunktionalisierung der Partikel auf dem Level eines ganzen Organs oder nur auf dem Level spezifischer Zellen eines Organs geschehen (Berry & Curtis, 2003).

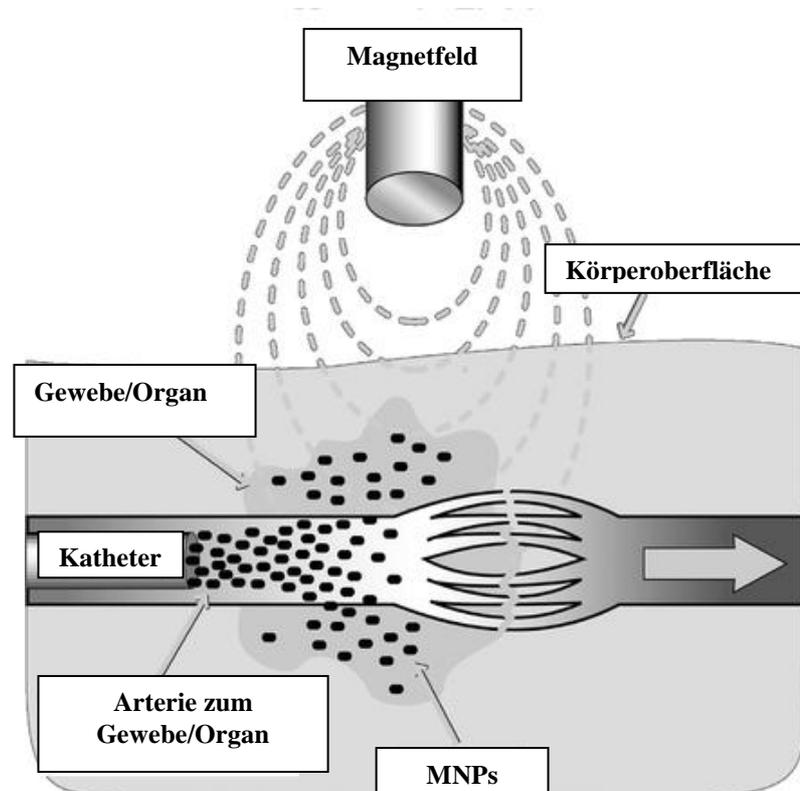


Abb. 7: Schematische Zeichnung zum Prinzip des magnetic drug targeting

Für die erste klinische Studie zum magnetic drug targeting wurde 4'-Epidoxorubicin an 100 nm große magnetische Nanopartikel gebunden, die dann für die lokalisierte Krebstherapie bei 14 Patienten eingesetzt wurden. Bei den behandelten Erkrankungen handelte es sich um oberflächliche, lokalisierte und in ihrem Ausmaß begrenzte Tumore der Parotis, der Brust, des Hypopharynx und um Schwannome, Histiozytome und Sarkome. Die Tumore wurden 60-120 min. magnetischen Flussdichten zwischen 0,5 und 0,8 T auf der Hautoberfläche über dem Tumor ausgesetzt, wobei die Distanz zwischen Tumoroberfläche und Magnet stets weniger als 0,5 cm betrug. Bei 6 der 14 Patienten konnte Epidoxorubicin effektiv und gezielt im Tumorgewebe angereichert werden, die Behandlung erschien sicher und wurde gut toleriert. Es bestand eine gute kapilläre Organperfusion, da die Partikel nur etwa 100 nm groß waren (Lübbe et al., 1996a).

Den Probandenstudien waren analoge Untersuchungen an Mäusen und Ratten mit Flussdichten von 0,2 - 0,5 T und Distanzen zwischen Tumor und Haut < 0,5 cm

vorangegangen. Hier zeigte sich ebenso eine sehr gute Toleranz und Effektivität. Histopathologisch wurde wie auch in anderen In-Vivo-Studien eine dem natürlichen Verteilungsmuster entsprechende Anreicherung der Partikel im RHS vorzugsweise von Leber und Milz nachgewiesen (Lübbe et al., 1996b). Auch in späteren Tierstudien konnte eine erfolgreiche Anreicherung von Chemotherapeutika in lokalisiertem Tumorgewebe erreicht und die Effizienz der Methode nachgewiesen werden (Alexiou et al., 2003 & 2005).

Die 2. klinische Studie wurde an 32 Patienten mit hepatozellulärem Karzinom durchgeführt. Es wurde Doxorubicin an Magnetpartikel gebunden, welche über einen Katheter in die hepatische Arterie gegeben wurden und mit Hilfe eines extrakorporalen magnetischen Feldes von 500 mT im Lebergewebe konzentriert werden konnten. Außerhalb der Blutgefäße löste sich das Doxorubicin dann zeitabhängig von den Partikeln. Bei 30 der 32 Patienten war eine effektive Tumorbehandlung möglich, 15 zeigten keine Progredienz oder sogar eine Größenreduktion (Koda et al., 2002).

In einer analogen Studie konnten 4 Patienten mit einem inoperablen hepatozellulären Karzinom mit an Magnetpartikeln immobilisierten Doxorubicin (MTC-DOX) auf diese Weise behandelt werden, wobei zwischen 64 und 91 % des Tumolvolumens getroffen werden konnten. Die Größe der eingesetzten Partikel lag bei 0,5-5 μm und die magnetische Flussdichte des Seltene-Erden-Magneten betrug an der Hautoberfläche 500 mT (Wilson et al., 2004).

Es müssen derzeit noch einige Probleme gelöst werden, um das Magnetic drug targeting in größerem Rahmen einsetzen zu können. Ob bestimmte magnetische Partikel an einer definierten Stelle lokalisiert werden können, hängt wie bereits ausgeführt zum einen von der hämodynamischen und zum anderen von den magnetischen Kräften ab. Es zeigte sich, dass die meisten der derzeit erhältlichen Felder nur stark genug sind, um über ein paar wenige cm vom Magneten entfernt gegen die Blutströmung zu arbeiten. Da die Magnetfelder einen Gradienten aufweisen, der mit steigender Distanz rasch abfällt, ist diese Applikationsform für tiefliegende Ziele im Körper im Gegensatz zu oberflächlich gelegenen wenig effektiv. Es bestehen Schwierigkeiten in der Erhöhung des Abstandes von kleinen Tiermodellen zu den größeren Distanzen zwischen dem Zielgebiet und dem Magneten, wie etwa bei größeren Tieren und beim Menschen. Der Weg von Tier- zu Menschenversuchen ist somit nicht geradewegs realisierbar. (Luebbe et al., 1999 & 2001). Lösungsansätze für diese Probleme sehen vor, semi-invasive Verfahren wie beispielsweise die Implantation von Magneten um das Zielgewebe herum durchzuführen

(Yellen 2005). Eine andere Idee stellt der Einsatz magnetischer Nadeln dar (Voltairas et al., 2002).

Problematisch bei der Therapie mit magnetischen Nanopartikeln ist auch die insbesondere in der Zielregion bestehende Gefahr von Embolisationen der Blutgefäße durch die Agglomeration von Magnetpartikeln (Tartaj et al., 2003). Außerdem sind toxische IV-Antworten gegenüber den Magnetcarriern denkbar (Lübbe et al., 1999).

Ein großes Problem stellt vor allem die limitierte Zirkulationszeit auf Grund der Aufnahme der Partikel in das RHS dar (Berry & Curtis 2003). Es wird nach Lösungen für die benannten Probleme gesucht.

1.4.4.4 Sonstige Anwendungen

Nach dem Prinzip des magnetic drug targeting lassen sich auch Gene in ein bestimmtes Zielgewebe transportieren. Man spricht dann von magnetic gene delivery (McBain et al., 2008). Das Prinzip basiert auf der In-Vitro-Anwendung der Magnetofektion. Durch die Insertion von Plasmid-DNA sei in Zukunft auch die Korrektur genetischer Fehlanlagen denkbar (Berry & Curtis, 2003). Andere In-Vitro-Anwendungen im Laborbereich stellen die magnetische Zellseparation und -manipulation sowie die Magnetorelaxometrie als analytisches Werkzeug für Immunoassays dar (Tartaj et al., 2003).

1.5 Historische Ansätze: Embolisation zerebraler Aneurysmen mit magnetischen Materialien

Vor dem Einzug der Nanotechnologie in die Medizin gab es bereits in den 1960er und 1970er Jahren erste Ansätze und Ideen, bei denen die Embolisation zerebraler Aneurysmen oder Arteriovenöser Malformationen mit Hilfe von Magneten und magnetisierbaren Stoffen angestrebt werden sollte. Diese Ansätze folgten grundsätzlich ähnlichen Prinzipien wie das im Folgenden hier untersuchte Verfahren und seien an dieser Stelle kurz vorgestellt:

Alksne et al. untersuchten einen Ansatz, bei dem unter Röntgenkontrolle eine Eisensuspension aus Carbonyl-Eisepuder mittels einer Nadel durch ein kraniales Bohrloch in ein zerebrales Aneurysma verbracht wurde. Diese „magnetische Probe“ wurde mittels extravaskulärer Magnete, welche direkt an dem Aneurysma für 3-5 Tage fixiert wurden, in dem Aneurysma gehalten. Mittels dieses relativ invasiven Verfahrens gelang tatsächlich die temporäre Teilthrombosierung neuroanatomisch günstig

gelegener zerebraler Aneurysmen (Alksne et al., 1967 & 1977). Dieses Verfahren konnte sich jedoch im weiteren Verlauf, insbesondere auf Grund technischer Einschränkungen, nicht weiter durchsetzen. Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang auch eine Fallsammlung von Khilko et al., der experimentell die Embolisation von arteriovenösen Malformationen mit Hilfe von 8-40 Polystyrenbällen, jeweils 2-3 mm im Durchmesser, anging. Die Navigation wurde hierbei teilweise mit dem Einsatz eines Magnetfeldes unterstützt (Khilko et al., 1976).

1.6 Zielsetzung & Fragestellung

Die aneurysmatische Subarachnoidalblutung stellt nach wie vor eine Erkrankung dar, die durch ihre fatalen Folgen mit einem erheblichen volkswirtschaftlichen, oft aber auch mit einem großen persönlichen Schaden verbunden ist. Die zum derzeitigen Zeitpunkt angewandten Therapieverfahren Clipping und Coiling haben Schwachstellen und sind als nicht gänzlich zufriedenstellend anzusehen. Es lässt sich die Notwendigkeit ableiten, dass nach neuen, vornehmlich minimalinvasiven Therapieansätzen gesucht werden sollte, die den bestehenden Verfahren zumindest in Teilaspekten überlegen sind.

In dieser Arbeit wird ein Ansatz untersucht, bei dem ein zerebrales Aneurysma mit Hilfe eines extrakorporalen Magnetfeldes über einen Mikrokatheter zunächst mit magnetischen Eisenoxidmikropartikeln (Magesal®) befüllt werden soll. Weiter sollen durch eine spezielle Oberflächenfunktionalisierung der Partikel Thrombosierungsvorgänge induziert werden, wodurch das Aneurysma auch langfristig nach Entfernen des Magnetfeldes verschlossen bleibt.

Die Untersuchungen werden anhand von In-Vitro-Modellversuchen und einigen Tierexperimentellen Untersuchungen durchgeführt. Es handelt sich hierbei um eine grundsätzliche Betrachtung des Therapieansatzes und einer Analyse seines Potenzials.

Die In-Vitro-Versuche werden an einem Gefäßmodell mit eingearbeiteten Aneurysmen durchgeführt. Hierzu ist zunächst erforderlich, eine geeignete Methodik zur Rückgewinnung und Quantifizierung der Partikel zu entwickeln. Die Tierversuche werden an dem von Krings et al. modifizierten und bewährten Kaninchen-Aneurysmamodell nach Altes durchgeführt.

Folgende Fragen sollen mit Hilfe der Untersuchungen beantwortet werden:

- 1. Ist es möglich, zerebrale Aneurysmen mit magnetischen Mikropartikeln anhand eines extrakorporalen Magnetfeldes zu befüllen?**
 - a.) Besteht zum derzeitigen Zeitpunkt die potenzielle Möglichkeit einer peripheren intravaskulären Applikation der Mikropartikel im Sinne einer „Impfung“ zerebraler Aneurysmen ohne Mikrokatheter und nur mit Magnetfeld?
 - b.) Hat die Position des Mikrokatheters, insbesondere der Katheterspitze, einen Einfluss auf den Befüllungserfolg eines Aneurysmas?
 - c.) Wie sind die Magnetisierbarkeit und die magnetische Steuerbarkeit der Mikropartikel charakterisiert?
 - d.) Gibt es Unterschiede im Befüllungserfolg verschiedener Aneurysmen in Abhängigkeit von Größe, Konfiguration und hämodynamischer Lage?
Gibt es potenziell Vorteile dieses Therapieansatzes in Bezug auf Mediaaneurysmen und breitbasige Aneurysmen, die mit einem Coiling oft schwierig zu therapieren sind?
- 2. Welche Beobachtungen können nach Entfernen des extrakorporalen Magnetfeldes gemacht werden?**
 - a.) Wie schnell geht der Abtrieb der Mikropartikel aus den Aneurysmen in vitro von statten?
 - b.) Wie ist der Aneurysmaverschluss kurz- und mittelfristig in vivo? Ist ein Unterschied zu den In-Vitro-Versuchen beispielsweise durch Thrombosierungsvorgänge auszumachen?
- 3. Welche Eigenschaften des Magseals können in vivo bezüglich Toxizität, Pharmakokinetik und Biokompatibilität ausgemacht werden?**
 - a.) Finden sich kurz- oder mittelfristig Hinweise auf allergische oder toxische Reaktionen bei den Versuchstieren?

- b.)** Unterscheidet sich die Pharmakokinetik des Magseals insbesondere bezüglich der Reaktionen durch das RHS von der Pharmakokinetik der Partikel, die in vorher durchgeführten Tierstudien verwendet wurden?
- c.)** Kann eine Agglomeratbildung der Magsealpartikel beobachtet werden? Gibt es Hinweise auf thromboembolische Ereignisse?
- d.)** Findet eine Diffusion der Mikropartikel in umgebendes Gewebe statt?

2 Material und Methoden

2.1 Material der In-Vitro Modellversuche

2.1.1 Magseal ®

Bei dem verwendeten Magseal handelt es sich um magnetisch steuerbare Mikropartikel, welche auch als Mikrosphären bezeichnet werden. Sie werden hergestellt von APG Medical Ltd. (Magseal®, APG Ltd., Newbury, UK).

Magsealpartikel bestehen aus einem Kern und einer Hülle, sie werden daher auch als Core-Shell-Partikel bezeichnet. Die Teilchen haben einen Durchmesser von 1,4 µm und liegen in Natriumchloridlösung in suspendierter Form keimarm vor, die Suspension trägt die Bezeichnung P 254.5. Der Kern besteht aus magnetisierbarem Magnetit (Fe_3O_4) und ist aus einer Vielzahl von Magnetitnanopartikeln zusammengesetzt. Die Polymerhülle ist in Schichten aufgebaut, wobei abwechselnd eine negativ geladene auf eine positiv geladene Schicht folgt, so dass die äußerste Polymerschicht negativ geladen ist. Darüberhinaus sind die Partikel in einigen Schichten für Forschungszwecke mit Rhodamin markiert. Der Labelgrad gibt hierbei im weiteren das Verhältnis von Molmenge Monomer zu Molmenge Farbstoff an. Folgende Schichtreihenfolge der Polymere wurde bei der Herstellung gewählt:

- Polystyrolsulfonat (PSS)
- Polyallylamin (PAH)
- Polystyrolsulfonat-Rhodamin (PSS-Rho; Labelgrad 137)
- Polydiallyldimethylammoniumchlorid-Rhodamin (PDADMAC-Rho; Labelgrad 740)
- Polymethacrylat (PMAA)

2.1.2 Gefäßmodell

Das dreidimensionale Gefäßmodell ist bezogen worden von der Firma Elastrat-Sarl mit Sitz in Genf. Die Gefäßnachbildungen in dem Modell sind aus durchsichtigem Silikon gefertigt und eingefasst in ein quaderförmiges transparentes Kunststoffgefäß. Die anatomische Gefäßkonfiguration ist dem humanen Circulus arteriosus Willisii nachempfunden.

Mit Flüssigkeiten befüllt werden kann das Modell über die vier dargestellten zuführenden Gefäße, auf beiden Seiten jeweils A. carotis com. und A. vertebralis. Über drei aus dem Modell abführende Gefäße wird der Rücklauf zur Pumpe gewährleistet. In die Nachbildung des Circulus arteriosus Willisii sind insgesamt sechs Aneurysmen

eingearbeitet, die nachfolgend im Einzelnen kurz beschrieben werden. Sie sind in Abb. 8 auch in der genannten Reihenfolge mit Nummern beschriftet.

- 1 Großes A.-cerebri-ant.-Aneurysma; 11,3 x 11,3 mm; Halsdurchmesser 7 mm; lokalisiert im anterioren Kommunikationskomplex.
- 2 Kleines A.-cerebri-ant.-Aneurysma; 4,3 x 3,2 mm; Halsdurchmesser 2,8 mm; lokalisiert im anterioren Kommunikationskomplex.
- 3 A.-cerebri-med.-Aneurysma rechts; 5,2 x 2,8 mm; Halsdurchmesser 2,2 mm; lokalisiert an der rechten A.-cerebri-med.-Bifurkation. Es besteht ein akuter Abgangswinkel des Aneurysmas vom Trägergefäß.
- 4 A.-cerebri-med.-Aneurysma links; 3,8 x 2,7 mm; Halsdurchmesser 2,7 mm; lokalisiert an der linken A.-cerebri-med.-Bifurkation. Direkt proximal des Aneurysmas befindet sich eine exzentrische 80 %ige Stenose.
- 5 Vertebralisdissekat; Größe 13 x 17 mm; Hals nicht vorhanden; lokalisiert in der rechten Vertebralarterie; es handelt sich um ein Dissekataneurysma mit weitem Lumen.
- 6 Basilariskopfaneurysma 7,2 x 6,9 mm; Halsdurchmesser 7,5 mm; lokalisiert am Basilariskopf.

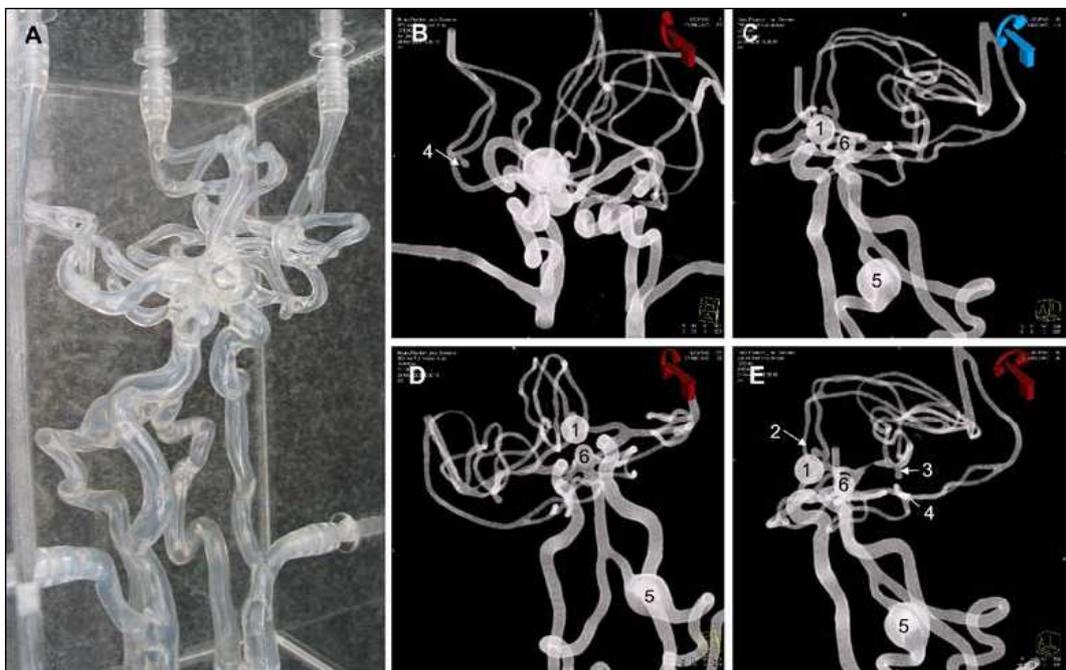


Abb. 8: Gefäßmodell des Circulus arteriosus Willisii mit 6 Aneurysmen.
(1) Großes Anterioraneurysma, (2) Kleines Anterioraneurysma, (3) Mediaaneurysma re,
(4) Mediaaneurysma li, (5) Vertebralisdissekat, (6) Basilariskopfaneurysma

2.1.3 Magnetfeld

Für das statische Magnetfeld wird ein solider Neodymium-Permanentmagnet mit den Maßen 2,5 x 2,5 x 1,25 cm verwendet (siehe Abb. 11). Die magnetischen Flussdichten in Abhängigkeit von Abstand und Position des Magneten sind in Tab. 3 aufgelistet. Diese wurden anhand des Gaussmeters RFL Model 912 des Forschungszentrums für Elektro-Magnetische Umweltverträglichkeit der RWTH Aachen unter der Leitung von Prof. Dr. J. Silny bestimmt.

Tab. 3: Flussdichte (B) des Magneten in Abhängigkeit vom Abstand

Abstand	0 cm	0,4 cm	0,8 cm	1,6 cm
B Frontseite	424 mT	302 mT	208 mT	100 mT
B Rückseite	-378 mT	-292 mT	-196 mT	-106 mT

2.1.4 Pumpe

Eingesetzt wird das Modell T-Pump der Marke Gaymar mit den Volumenabmessungen 20,6 x 15,9 x 14,3 cm. Die Flussrate beträgt 9-14 gph, entsprechend 34 - 53 l/h oder 0,6 – 0,9 l/min. Der Temperaturbereich ist innerhalb von etwa 29 °C – 42°C einstellbar. Die Pumpe ist aus Hartkunststoff gefertigt, wiegt 2,6 kg und ist für 120 VAC, 60 Hz und 200 Watt ausgelegt.

2.1.5 Präzisionswaage

Die verwendete Präzisionswaage der Marke Sartorius GMBH Göttingen ist vom Typ 1475 MP8-2, weist die Fabrikatsnummer 330 9076 und die Raumnummer 173010 auf. Das maximale Wiegegewicht beträgt 420,00 mg. Sie wird regelmäßig geeicht und ist ausgelegt für 220 V, 50 /60 Hz, A 9 VA.

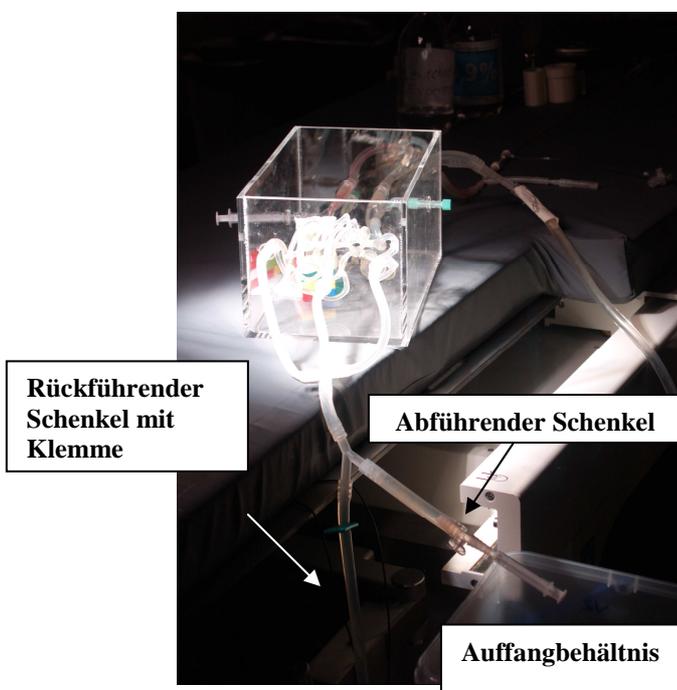
2.1.6 Sonstiges Material

- Einmal-Spritzen: Marke Ecoject, aus Kunststoff (Vol. 2ml, 10 ml und 20 ml)
- Blasenspritzen: Marke Braun, aus Kunststoff (Vol. 50 ml)
- Behältnisse: Transparente Kunststoffgefäße, Marke Rotho, Raummaße 23 x 22.5 x 27.5 cm, Fassungsvermögen 7 l
- Schlauchsystem: Verschiedene Elemente aus durchsichtigem Weichkunststoff als Verbindung zwischen Pumpe und Gefäßmodell (Innendurchmesser 0,8 cm)
- Klemme
- Mikrokatheter mit Schleusensystem: Tracker-10 Infusionskatheter 104114, Target Therapeutics (Innendurchmesser 0,360 mm); Renegade Hi-Flo-Mikrokatheter 18-302, Boston Scientific (Innendurchmesser 0,685 mm)

- Uhr- und Bechergläser: Uhrgläser aus AR-Glas (Durchmesser 100 mm); Bechergläser (Vol. 100 ml, 250 ml)
- Reagenzgläser
- Zusätzlicher Magnet von 0,2 T
- Spatel
- Legotechnik
- Stoppuhr
- H₂O
- 0,9 %ige Kochsalzlösung

2.2 Methodik der In-Vitro-Modellversuche

2.2.1 Grundsätzlicher Versuchsaufbau



Im Zentrum des Versuchsaufbaus steht das Gefäßmodell, welches mit einem Schlauchsystem in einen von der Pumpe betriebenen und mit Wasser durchflossenen Kreislauf eingebunden ist. Der Aufbau ist dem Blutkreislauf im menschlichen Hirngefäßsystem nachempfunden. Es gibt somit einen dem Modell zuführenden Schenkel und einen zur Pumpe rückführenden Schenkel (siehe Abb. 9a & 9b). In das Modell über ein Schleusensystem einzubringen ist ein Mikrokatheter, über den das Magseal appli-

Abb. 9a: Grundsätzlicher Versuchsaufbau zielt werden kann. Er kann wahlweise in verschiedene Gefäße eingebracht werden. Der Magnet wird mit Hilfe von Legotechnik der jeweiligen Anordnung entsprechend im Gefäßmodell positioniert. Über einen abführenden Schenkel, der dem Gefäßmodell nachgeschaltet ist, kann der geschlossene Kreislauf geöffnet werden. Hierzu wird der zur Pumpe rückführende Schenkel mit einer Klemme verschlossen und der abführende Schenkel eröffnet. Dadurch ergibt sich die Möglichkeit des Auffangens und Quantifizierens des verbliebenen Magseals in den unterschiedlichen Anordnungen.

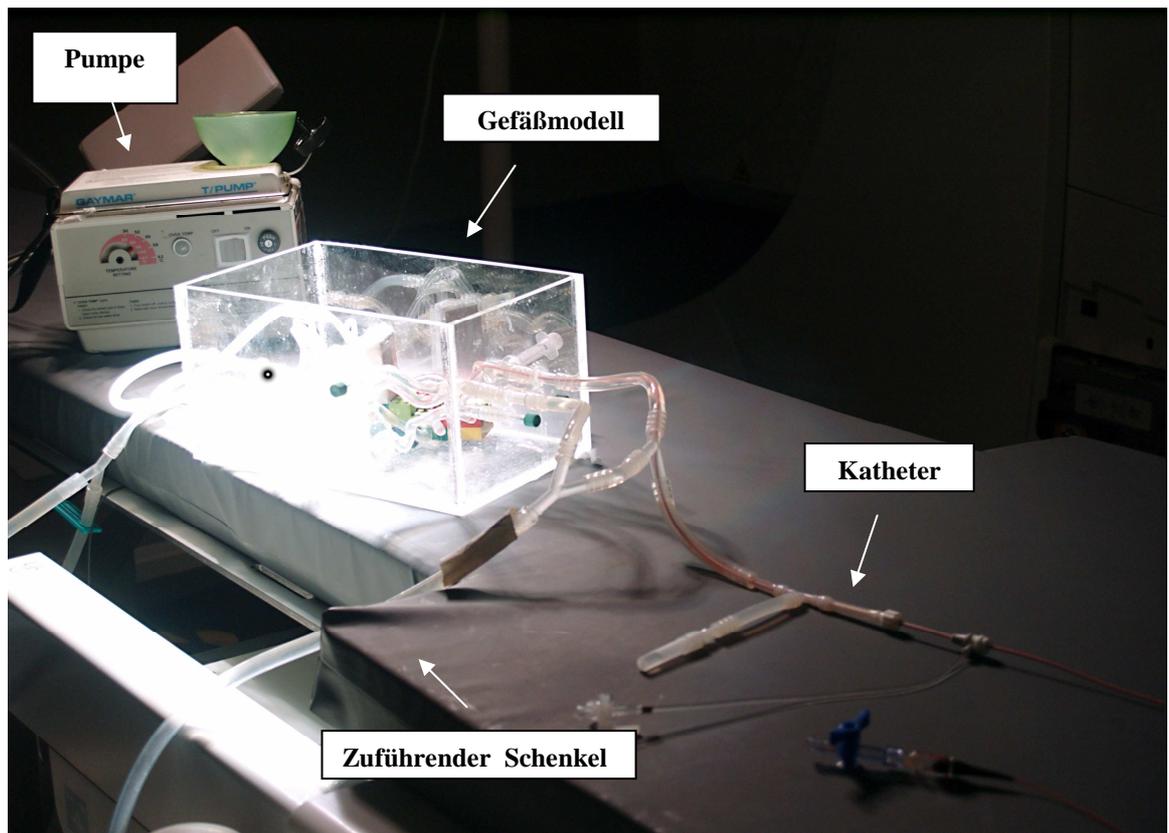


Abb. 9b: Grundsätzlicher Versuchsaufbau

2.2.2 Grundsätzliche Versuchsdurchführung

Der Magnet wird entsprechend der speziellen Versuchsanordnung innerhalb des Gefäßmodells positioniert. Die Pumpe ist eingeschaltet, der Kreislauf geschlossen und mit Wasser durchflossen.

Es wird über 5 min. lang gleichmäßig die zu applizierende Menge Magseal in NaCl vermennt über den Mikrokatheter mit einer Spritze in das System eingebracht. Während dieser Applikationsphase ist der dem Gefäßmodell nachgeschaltete abführende Schenkel geöffnet und der zur Pumpe rückführende Schenkel mit der Klemme geschlossen. Die Magsealpartikel, die nicht vom positionierten Magneten im Aneurysma zurückgehalten werden, können über den abführenden Schenkel in einem Auffangbehältnis zusammen mit dem Wasser in suspendierter Form aufgefangen werden. Da dadurch aber kein Rücklauf gegeben ist, muss die Pumpe während der 5-minütigen Applikationsphase durchgängig und gleichmäßig mit Wasser nachbefüllt werden.

Nach der Applikation folgt eine 10-minütige Erhaltungsphase. Hierzu schließt man den abführenden Schenkel, öffnet den rückführenden Schenkel wieder und belässt den Magneten in Position. Etwaige Beobachtungen bezüglich des gefüllten Aneurysmas werden notiert.

Im Anschluss an die Erhaltungsphase wird der abführende Schenkel wiederum eröffnet, der zur Pumpe rückführende Schenkel wird mit der Klemme geschlossen und der Magnet aus dem Modell entfernt. Das durchfließende Wasser mit den enthaltenen Partikeln wird abermals über den 5-minütigen Zeitraum nach Entfernen des Magneten in einem Behältnis gesammelt. Die benötigte Zeit, bis das zuvor gefüllte Aneurysma wieder frei von dem Magseal ist, wird zusammen mit besonderen Beobachtungen notiert.

Die Partikel-Suspensionen in den Behältnissen werden 24 h auf Magneten positioniert stehen gelassen, so dass sich die sedimentierenden Mikropartikel am Gefäßboden über den Magneten sammeln. Die Partikel werden am nächsten Tag zur Quantifizierung zurückgewonnen.

2.2.3 Einzelschritte der Methodik

2.2.3.1 Mikropartikelaufbereitung

- Ein Teil der in physiologischer NaCl-Lösung suspendiert vorliegenden Mikropartikel wird auf einem luftdurchlässig abgedeckten Uhrglas für etwa einen Tag zum Trocknen aufgestellt.
- Das eingetrocknete Magseal wird am nächsten Tag mit Hilfe eines Spatels leicht pulverisiert.
- Mittels der Präzisionswaage wird entsprechend der speziellen Versuchsanordnung eine definierte Menge (150 mg oder 50 mg) der Mikropartikel abgewogen.
- Die Mikropartikel werden zusammen mit 10 ml NaCl in ein Reagenzglas gegeben.
- Die Suspension wird so vollständig wie möglich in eine 10-ml-Spritze aufgezogen.

2.2.3.2 Versuchsdurchführung

- Der bereits beschriebene grundsätzliche Versuchsaufbau wird hergestellt. Der Magnet wird der speziellen Anordnung entsprechend mit einem bestimmten Abstand zum Aneurysma in dem Gefäßmodell positioniert.
- Der dem Gefäßmodell nachgeschaltete abführende Schenkel wird kurz vor Versuchsbeginn geöffnet und der zur Pumpe rückführende Schenkel wird geschlossen. Die Pumpe wird durchgehend von einer Person mit Wasser befüllt, was bedingt durch den geöffneten Kreislaufzustand und dem nicht mehr vorhandenen Rücklauf zur Pumpe jetzt notwendig ist. In 5 min. werden ca. 6 l Wasser durch das Modell gepumpt. Dieses wird inklusive der enthaltenen Mikropartikel in einem der Behältnisse aufgefangen.

- Über den Mikrokatheter wird die vorbereitete Partikelmenge in der Spritze während einer 5-minütigen Applikationsphase gleichmäßig in das Gefäßmodell eingespritzt. Beobachtungen zur Befüllung des Aneurysmas werden notiert.
- Der abführende Schenkel wird geschlossen und der zur Pumpe rückführende Schenkel wird wieder geöffnet. Es folgt eine 10-minütige Erhaltungsphase. Beobachtungen werden notiert.
- Danach wird der abführende Schenkel geöffnet, der zur Pumpe rückführende Schenkel geschlossen und der Magnet entfernt. Das durchfließende Wasser inklusive der in dem Aneurysma gehaltenen Mikropartikel wird abermals in einem Gefäß aufgefangen, während die Pumpe wieder gleichmäßig mit Wasser nachbefüllt wird. Diesen Zustand belässt man für 5 Minuten. Die Beobachtungen bei der Entleerung des Aneurysmas werden notiert.
- Die Mikropartikel-Suspensionen in den beiden Behältnissen werden für 24 h auf einem jeweils unter dem Gefäßboden positionierten Magneten stehen gelassen. Dadurch sollen sich die sedimentierenden Mikropartikel in konzentrierter Form am Gefäßboden über den Magneten sammeln.

2.2.3.3 Rückgewinnung der Mikropartikel

- Einen Tag später hat sich das Magseal in beiden Auffangbehältnissen am Gefäßboden über den Magneten gesammelt und kann somit zurück gewonnen werden. In einem der Gefäße befindet sich die durch den Magneten in dem Aneurysma gehaltene Menge Magseal. In dem anderen Auffangbehältnis befindet sich die nicht vom Magneten zurückgehaltene, das Aneurysma zuvor passierte Menge Mikropartikel.
- Zunächst wird jeweils der Flüssigkeitsüberstand bis auf einen Rest von etwa 200 ml am Boden mit Hilfe eines unter leichtem Unterdruck stehenden Schlauchsystems schonend abgesaugt.
- Der „Bodensatz“ wird mit Hilfe einer Blasenspritze mit leichtem Druck vom Gefäßboden gelöst und sorgfältig in ein 250 ml-Becherglas umgefüllt. Es sind mehrere Wiederholungen notwendig. Das Becherglas wird daraufhin 1 h auf einem Magneten positioniert und für eine konzentrierte Sedimentation stehen gelassen.
- Der Überstand in dem Becherglas wird wieder schonend mit einer 20 ml-Spritze abgenommen. Der verbleibende „Bodensatz“ von etwa 20 ml wird mit leichtem Spritzdruck vom Gefäßboden gelöst und vorsichtig auf ein Uhrglas überführt. Das

Uhrglas wird auf einem der Magneten positioniert und randständiges Wasser schonend entfernt.

- Das sich in der Mitte des Uhrglases angeordnete Magseal wird über Nacht luftdurchlässig abgedeckt zum Trocknen stehen gelassen.
- Am nächsten Tag wird das aus den beiden Behältnissen zurückgewonnene, auf Uhräsern vollständig durchgetrocknete Granulat gewogen und das Ergebnis notiert.

2.2.3.4 Statistik

Da von jeder Anordnung mehrere, in der Regel 5 Wiederholungen durchgeführt werden, wird aus diesen der arithmetische Mittelwert mit Standardabweichung sowie der Median bestimmt. Da von einer Normalverteilung der Versuchswiederholungen ausgegangen werden kann, wird als statistisches Testverfahren der t-test verwendet. Als Signifikanzniveau wird bei allen durchgeführten Test $p < 0,05$ definiert.

2.3 Material & Methodik der Tierversuche

Verwendet wird eine von der Arbeitsgruppe Altes (Altes et al., 1999) zunächst eingeführte und von Krings et al. weiter modifizierte Methode zur Aneurysmainduktion bei Kaninchen. Die Versuche sind durch das Regierungspräsidium Köln laut § 8 Tierschutzgesetz genehmigt (Aktenzeichen 50.203.2 – 24,24/01).

2.3.1 Versuchstiere

Es werden für die Versuche 3 New-Zealand-White Kaninchen (Elevage Scientifique de Dombes, Chatillon über Charles River /Frankreich) verwendet. Sie gehören zur Familie der Hasentiere und werden entsprechend den Tierschutzbestimmungen speziell für Tierversuchszwecke gezüchtet. Es handelt sich bei den Versuchstieren um weibliche, ausgewachsene Tiere mit einem Körpergewicht von 4-5 kg. Die Versuchstiere haben die Nummern 444317, 608057 und 608136. Das Modell gilt als bewährt, da Kaninchen sich sehr gut physiologisch und morphologisch als Substitute für die Erforschung zerebraler Aneurysmen und endovaskulärer Therapieverfahren beim Menschen eignen.

2.3.2 Anästhesie

Für die durchgeführten Eingriffe der chirurgischen Aneurysmainduktion, der endovaskulären Intervention und der finalen Kontrollangiographie werden die

Versuchstiere anästhetisch versorgt. Die Narkose wird über die körperrgewichtsadaptierte Dosierung und subkutane Injektion folgender Medikamente eingeleitet:

- Medetomidin 0,3 ml/kg
- Ketamin 10 % 0,2 ml/kg
- Diazepam 0,5 % 0,2 ml/kg

Erhalten wird die Narkose mit 1 %igem Propofol in einer Dosierung von 6-10 mg/kg/h, verabreicht über einen Perfusor. Das Tier ist intubiert, aber spontan atmend. Es wird ein intraoperatives Monitoring mit Pulsoxymeter und Atemfrequenzmesser durchgeführt. Postoperativ erfolgt die einmalige Gabe einer lokalen Antibiotikaphylaxe mit Benzylpenicillin und Streptomycin. Zur Vorbeugung eines trachealen Reizödems wird subkutan eine singuläre Prednisoloninjektion verabreicht und für die Linderung der postoperativen Schmerzen wird dem Tier zwei Tage lang subkutan Buprenorphin gegeben.

2.3.3 Aneurysmainduktion

2.3.3.1 Material & Medikamente

- 4 French Schleuse (Radiofocus Introducer II, Terumo Corporation, Tokio, Japan)
- 2 French Fogarty Ballonkatheter (Pan Medical Ltd., Gloucestershire, England)
- 4 French Angiographiekatheter (Cook, Bjaeverstov, Dänemark)
- Porcine Elastase (Sigma-Aldrich, St. Quentin- Fallavier, Frankreich)
- Nichtionisches Kontrastmittel
- Heparin
- OP-Besteck inkl. Fäden (resorbierbar und nicht resorbierbar)

2.3.3.2 Methodik

Die Aneurysmainduktion erfolgt bei dem nach vorbeschriebenem Schema allgemein-anästhesierten, in Rückenlage positionierten Kaninchen. Zur thromboembolischen Prophylaxe wird eine Heparinisierung vorgenommen. Die Induktion des Aneurysmas erfolgt an der konvexen Seite des Truncus brachiocephalicus am Abgang der A. carotis com. dextra.

Zu diesem Zweck wird die A. carotis com. zunächst freipräpariert und anschließend distal ligiert und arteriotomiert. Dann wird retrograd eine 4 French Schleuse eingeführt.

Für die Darstellung des Gefäßabganges aus dem Truncus brachiocephalicus wird nichtionisches Kontrastmittel über den Katheter injiziert. Unter Fluoroskopiekontrolle wird ein 2 French-Fogarty-Thrombektomie-Katheter an diesem Abgang platziert. Nun wird die Ballonokklusion der A. carotis com. unter Schonung eventuell bestehender Kollateralen zur Trachea vorgenommen. Die vollständige Okklusion wie auch der Kollateralenstatus wird durch abermalige Kontrastmittelgabe überprüft.

Die Schleuse wird mit einer Ligatur im Gefäß fixiert, um im Anschluss einen drahtgestützten Mikrokatheter unter fluoroskopischer Kontrolle in das Gefäß einzubringen. Anhand dessen geschieht die fraktionierte Gabe von 20 U Elastase in das Lumen des Carotisblindsackes. Man belässt diesen Zustand für etwa 20 min. zur Inkubation. Danach wird der Elastaserest sorgfältig abgezogen, der Ballon deflatiert und das Kathetersystem entfernt. Es erfolgt eine weitere, proximal der Arteriotomie gelegene Ligatur. Durch die Andauung der Gefäßwand mittels der Elastase entwickelt sich in diesem Segment ein Aneurysma. Es entspricht mit seiner Position an der konvexen Seite einer Gefäßbiegung und in seiner Histologie mit Schädigung der Lamina elastica interna vielen natürlichen Aneurysmen des menschlichen Circulus arteriosus Willisii (siehe Abb. 10).

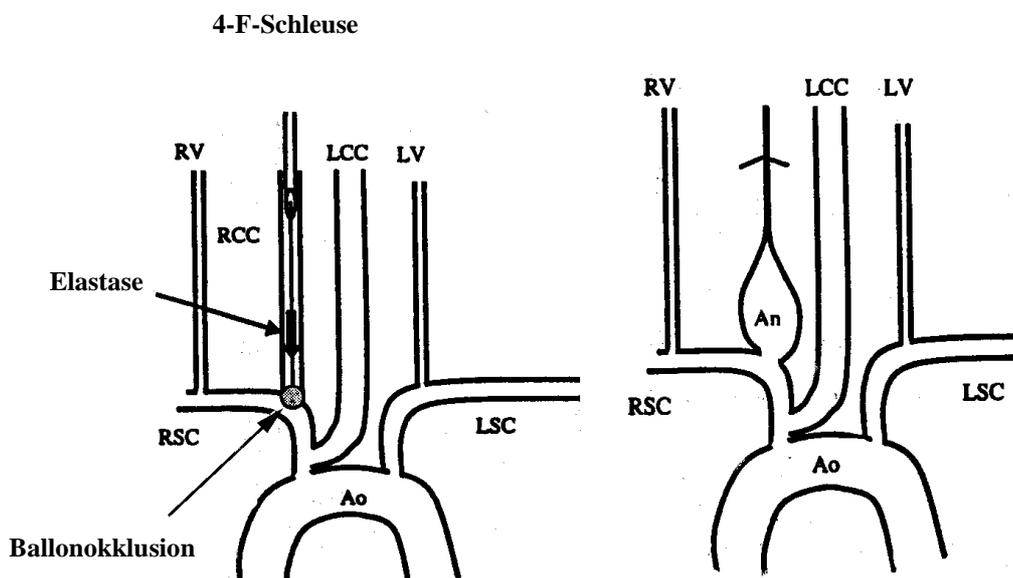


Abb. 10: Herstellung des künstlichen Aneurysmas: Über eine Arteriotomie der rechten A. carotis communis (RCC) wird eine 4F-Schleuse in das Gefäßlumen eingebracht; durch die Schleuse wird ein 2F-Ballonkatheter bis in den Abgang der RCC aus dem Truncus brachiocephalicus vorgeführt. In den durch die Ballonokklusion geschaffenen Carotis-Blindsack wird über die 4F-Schleuse Elastase in den Gefäßsack injiziert. Nach 20 min wird der Blindsack über die Schleuse gespült, der Ballonkatheter entfernt und die RCC in Höhe der Arteriotomie ligiert. (RCC: rechte A. carotis communis; LCC: linke A. carotis communis; Ao: Aorta; RSC: rechte A. subclavia; LSC: linke Arteria subclavia; RV: rechte A. vertebralis; LV: linke A. vertebralis).

2.3.4 Endovaskuläre Therapie mit Magseal®

2.3.4.1 Material

- OP-Besteck (inkl. Fäden)
- Mikrokatheter Excelsior 144189 der Firma Boston Scientific
- 4F-Schleuse
- Spritzen
- Nichtionisches Kontrastmittel
- Magseal, Suspension in NaCl-Lösung 0,9 % (siehe Spezifikation unter 2.1.1)
- Magnet (siehe Beschreibung unter 2.1.3)

2.3.4.2 Methodik

Drei Wochen nach der Aneurysmainduktion wird die endovaskuläre Behandlung des Aneurysmas mit dem Magseal durchgeführt. Das Kaninchen wird wiederum nach vorbeschriebenem Schema narkotisiert und intubiert. Dann wird die A. femoralis des Kaninchens operativ freigelegt, arteriotomiert und eine 4 F Schleuse retrograd in das Gefäß eingeführt. Daraufhin erfolgt die transfemorale Katheterangiografie mittels des Mikrokatheters zur Darstellung und Dokumentation der Gefäßsituation und des Aneurysmas vor dem Eingriff.

Anhand des am Hals des Kaninchens extrakorporal positionierten Magneten, der sich etwa 1 cm entfernt vom Aneurysma befindet, wird das Aneurysma einer Flussdichte von etwa 175 mT (0,013 T/mm) ausgesetzt (siehe Abb. 11). Der Mikrokatheter wird bis zum Aneurysmahals vorgeschoben und das Magseal hierüber appliziert. Die Bildgebung während der Intervention wird mittels Fluoroskopie durchgeführt.

Direkt nach dem Eingriff sowie 30 min. postinterventionell erfolgt die Durchführung einer Katheterangiografie, um das Behandlungsergebnis zu überprüfen und zu dokumentieren.

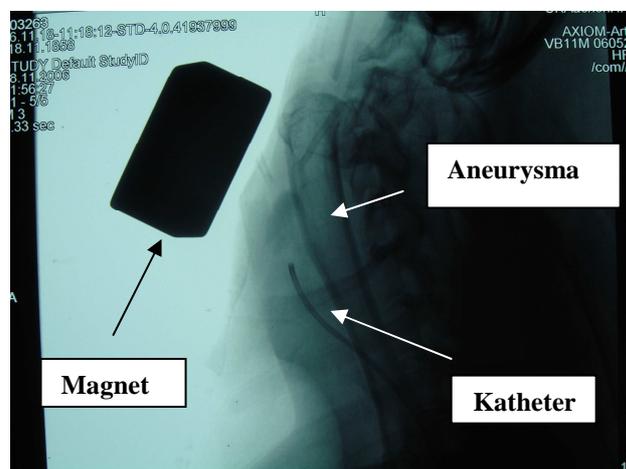


Abb. 11: Der Magnet ist extrakorporal über dem Aneurysma positioniert

2.3.5 Finale Angiographie

Zwölf Wochen nach der endovaskulären Behandlung mit dem Magseal werden die Versuchstiere wie bereits vorbeschrieben abermals narkotisiert und als finale Verlaufskontrolle angiographiert.

2.3.6 Histopathologische Untersuchung

Im Anschluss an die finale Angiographie werden die Versuchstiere mit einer Barbituratüberdosis eingeschlafert. Anschließend werden Präparate von Aneurysma, Milz und Leber angefertigt und histopathologisch untersucht. Hierzu werden die Präparate zunächst in Paraffin eingebettet.

Die Aneurysmapräparate werden im Institut für Neuropathologie der RWTH Aachen mit einer Hämatoxylin-Eosin (HE)-Färbung versehen und untersucht.

Die histologischen Präparate von Leber und Milz werden mit den Färbungen Hämatoxylin-Eosin (HE), Elastika van Gieson (EvG) und der Eisen-Färbung nach Turnbull (Fe) angefertigt und im Institut für Pathologie der RWTH Aachen untersucht.

3 Ergebnisse

3.1 Vorversuche zur In-Vitro-Methodik

3.1.1 Vorversuche zur Übung und Standardisierung

3.1.1.1 Zielsetzung und Ablauf

Für die Entwicklung und Standardisierung der Methodik für die Magseal-Rückgewinnung werden vor der Durchführung der In-Vitro-Studie eine Reihe Vorversuche durchgeführt. Für die Beschreibung der mit Hilfe der Vorversuche letztendlich entwickelten Versuchsdurchführung, insbesondere der Durchführung des Rückgewinnungsverfahrens, sei auf 2.2.3 verwiesen.

Ziel der Vorversuche ist es zunächst, das theoretische Modell für die Versuchsdurchführung und das Rückgewinnungsverfahren auf seine Anwendbarkeit und Effizienz zu prüfen. Weiter sollen die Abläufe weiterentwickelt, verbessert und durch Übungseffekte und das Einstellen einer gewissen Durchführungsroutine im Ablauf standardisiert werden.

Es wird verfahren wie unter 2.2.3 beschrieben. Die Unterschiede zur späteren Versuchsdurchführung bestehen darin, dass jeweils verschiedene Mengen Magseal verwendet werden, welche ohne den Einsatz eines Magneten über 5 min. in das Gefäßmodell eingespritzt werden. Die Partikel werden über den abführenden Schenkel bei geschlossenem rückführenden Schenkel (siehe 2.2.1 „Grundsätzlicher Versuchsaufbau“) in einem einzigen Auffanggefäß in 6 l Wasser suspendiert gesammelt und entsprechend der unter 2.2.3 beschriebenen Rückgewinnungsmethode zurückgewonnen. Es wird gezielt auf die Applikation in das Gefäßmodell und auf die Rückgewinnung konzentriert.

3.1.1.2 Beobachtung

Nach der Applikation findet sich ein Rest Magseal makroskopisch sichtbar in der Spritze und in dem Kathetersystem (siehe Abb. 33). In dem transparenten Gefäßmodell selbst sind nach der Applikation keine Rückstände mit dem bloßen Auge erkennbar. Das Wasser in dem Auffanggefäß ist zunächst rostbraun gefärbt, bis zur Rückgewinnung 24 h später bildet sich ein rostbrauner Niederschlag am Boden, insbesondere über dem unter dem Gefäß positionierten Magneten.

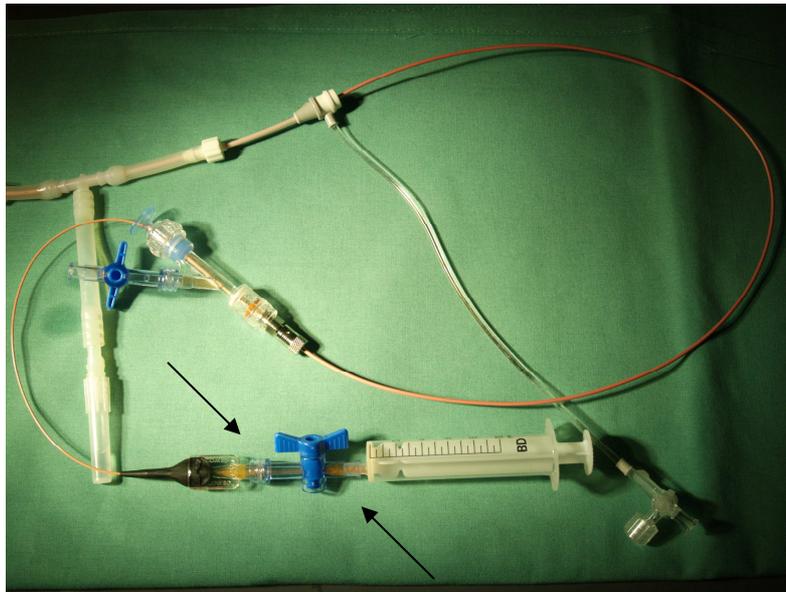


Abb. 33: Kathetersystem und Spritze mit Magsealresten nach der Applikation

3.1.1.3 Ergebnisse

Bei den Versuchen zeigt sich eine Rückgewinnungsquote von insgesamt 57,2 - 92,9 % des eingespritzten Magseals. Die Versuche werden der nachfolgenden Reihenfolge entsprechend durchgeführt, Einzelergebnisse siehe Tab. 13. Die Prozentwerte werden in eine Kurve eingetragen (siehe Abb. 34). Da unterschiedliche Magsealmengen eingesetzt werden und auch der Ablauf während der Übungsversuche nicht standardisiert abläuft, wird auf eine Mittelwertsbestimmung verzichtet.

Tab. 13: Ergebnisse der Vorversuche

	Eingesetzt	Rückgewonnen	%
VV 1	56 mg	32 mg	57,2 %
VV 2	116 mg	68 mg	58,6 %
VV 3	68 mg	50 mg	73,5 %
VV 4	78 mg	60 mg	76,9 %
VV 5	37 mg	30 mg	81,1 %
VV 6	42 mg	39 mg	92,9 %
VV 7	178 mg	132 mg	74,2 %
VV 8	53 mg	46 mg	86,8 %
VV 9	150 mg	109 mg	72,7 %

3.1.2 Vorversuche zur Fehlerdifferenzierung der Methodik

3.1.2.1 Zielsetzung

Bei den Vorversuchen VV1-VV9 zeigen sich teilweise recht hohe Differenzen zwischen eingesetztem und rückgewonnenen Magseal (Rückgewinnungsquote 57,2 % - 92,9 %). Es ist bemerkt worden, dass ein gut sichtbarer Rest Magseal in Spritze und

Kathetersystem bei der Applikation in das Gefäßmodell zurückbleibt. Es soll anhand einer kleinen Differenzierungsreihe abgeschätzt werden, wie effizient die reine Rückgewinnung der Mikropartikel aus dem Auffanggefäß nach dem unter 2.2.3.3 beschriebenen Rückgewinnungsverfahren ohne die Rückstände in Spritze und Katheter ist.

3.1.2.2 Durchführung

Der vielschrittige Aufbau wird dahingehend vereinfacht, dass die Applikation in das Gefäßmodell mit Katheter und Spritze nicht durchgeführt wird. Anstatt dessen wird eine zuvor bestimmte Menge Magseal einfach in einem der mit Wasser gefüllten Auffangbehältnisse suspendiert. Die Rückgewinnung einen Tag später wird analog zu den Vorversuchen VV1-VV9 (siehe 2.2.3.3) durchgeführt.

3.1.2.3 Ergebnisse

Bei den Vorversuchen zur Differenzierung VVD1-VVD4 ergeben sich Rückgewinnungswerte von 90,2 % - 100 % (siehe Tab. 14). Die Rückgewinnungswerte werden in Prozent in eine Kurve eingetragen (siehe Abb. 35). Auf eine Mittelwertsbestimmung wird auf Grund der uneinheitlichen eingesetzten Partikelmengen verzichtet.

Tab. 14: Vorversuche zur Fehlerdifferenzierung der Methodik

	Eingesetzt	Rückgewonnen	%
VVD 1	41 mg	37 mg	90,2 %
VVD 2	32 mg	32 mg	100,0 %
VVD 3	32mg	31 mg	96,9 %
VVD 4	219 mg	211 mg	96,3 %

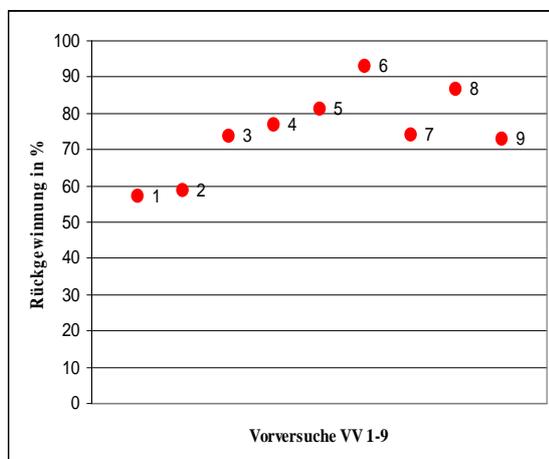


Abb. 34: Rückgewinnung bei den Vorversuchen VV1-9 im Verlauf

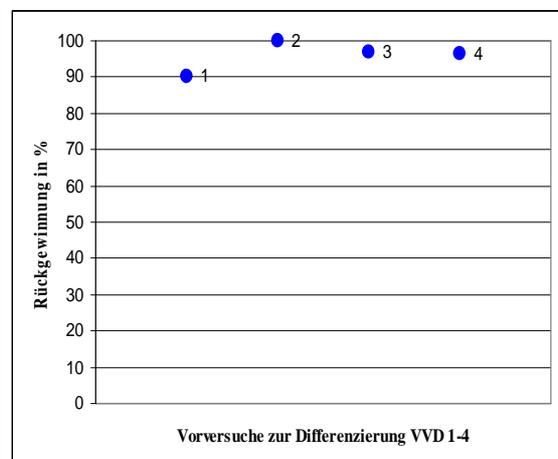


Abb. 35: „Reine“ Rückgewinnung bei den Vorversuchen zur Fehlerdifferenzierung VVD 1-4

3.2 In Vitro-Versuche am Basilariskopfaneurysma

3.2.1 Versuch 1: Distanze Applikation über die A. carotis int. re

3.2.1.1 Spezielle Versuchsanordnung

Eine definierte Menge Magseal von 150 mg wird in physiologischer NaCl-Lösung suspendiert und mit einer 10-ml-Spritze über den Mikrokatheter in die rechte A. carotis int. eingespritzt. Die Katheterspitze befindet sich hierbei kurz hinter der Gabelung der A. carotis com. in 10 cm Entfernung zum Aneurysma.

Der Magnet ist direkt frontal des Basilariskopfaneurysmas positioniert. Der Abstand zwischen Aneurysma und Magnet ist marginal, so dass die Flussdichte am Aneurysmadom etwa 400 mT und der Gradient 0,025 T/mm beträgt.

3.2.1.2 Beobachtung

Von dem eingespritzten Magseal sammelt sich ein Teil in dem Basilariskopfaneurysma, so dass das Aneurysma knapp zur Hälfte gefüllt ist. Allerdings sammelt es sich in sehr geringem Umfang auch in kleineren Gefäßen, die innerhalb des von dem Magneten induzierten Magnetfeldes liegen. Deren Lumina werden zwar nicht verlegt, aber durchaus eingeengt. Bei Versuch V1.1 wird akzidentell eine Luftblase eingespritzt, die ins Aneurysma treibt und dort verbleibt. Es kann beobachtet werden, dass sich im Vergleich zu den anderen Versuchswiederholungen erheblich weniger Magseal in dem Aneurysma sammelt.

3.2.1.3 Ergebnisse

Der Mittelwert der bei den Versuchen V1.1-V1.5 im Aneurysma gehaltenen Mengen an Magseal beträgt $19 \pm 8,4$ mg (Median 16 mg). Es passieren durchschnittlich $124 \pm 7,3$ mg (Median 122 mg) das Aneurysma. Somit werden insgesamt $143 \pm 4,6$ mg (Median 142 mg) der Mikropartikel zurück gewonnen. Dies entspricht bei den eingesetzten 150 mg einer Rückgewinnung von $95,3 \pm 3,0$ % (Median 94,7 %). Versuchsergebnis V1.1 fällt für den Wert der im Aneurysma gehaltenen Mikropartikel aus der Reihe, da die versehentlich eingespritzte Luftblase den Versuchsablauf stört. Der Versuch wird in die Berechnung des Mittelwertes mit einbezogen, da andere Strömungsveränderungen, die bei den Versuchen V1.2-V1.5 aufgetreten sein könnten, auch nicht ausgeschlossen werden können (siehe Tab. 4). Es besteht dadurch allerdings eine relativ große Standardabweichung. Nach Entfernen des Magneten dauert es bei V1.1-V1.5 jeweils 20 - 90 s, bis sämtliche Partikel aus dem Aneurysma abgetrieben sind.

Tab. 4: Versuchsergebnisse zu Versuch 1

Versuch	Magseal im Aneurysma	Passiertes Magseal	Rückgewonnenes Magseal	Eingesetztes Magseal	Rückgewonnen in %
V1.1	9 mg *	137 mg	146 mg	150 mg	97,3 %
V1.2	34 mg	116 mg	150 mg	150 mg	100 %
V1.3	15 mg	122 mg	137 mg	150 mg	91,3 %
V1.4	21 mg	119 mg	140 mg	150 mg	93,3 %
V1.5	16 mg	126 mg	142 mg	150 mg	94,7 %
Mittelwert	19 +/-8,4 mg	124 +/- 7,3mg	143 +/- 4,6 mg	150 mg	95,3 +/-3,0 %
Median	16 mg	122 mg	142 mg	150 mg	94,7 %

* Luftblase im Aneurysma

3.2.2 Versuch 2: Distanze Applikation über die A. vertebralis re

3.2.2.1 Spezielle Versuchsanordnung

Es werden bei V2.1-V2.5 jeweils 150 mg des Magseals in NaCl-Lösung suspendiert und über den Mikrokatheter in die A. vertebralis in gleicher Distanz zum Aneurysma wie bei Versuch 1 appliziert. Analog zu Versuch 1 ist der Magnet direkt frontal des Basilariskopfaneurysmas positioniert, so dass der Abstand zwischen Aneurysma und Magnet minimal ist. Somit beträgt die Flussdichte am Aneurysmadom entsprechend etwa 400 mT und der Magnetfeldgradient 0,025 T/mm.

3.2.2.2 Beobachtung

Die Beobachtungen decken sich mit denen von Versuch 1. Das Aneurysma füllt sich etwa zur Hälfte mit dem Magseal. Jedoch sammelt sich das Magseal auch wieder geringfügig in angrenzenden Gefäßen.

3.2.2.3 Ergebnisse

Im Aneurysma werden im Durchschnitt 24 +/- 5,4 mg (Median 24 mg) Magseal zurück gehalten und 121 +/- 3,3 mg passieren das Aneurysma. Insgesamt gesehen werden 145 +/- 2,5 mg (Median 146 mg) der eingesetzten 150 mg Magseal im Anschluss zurück gewonnen. Dies entspricht 96,7 +/- 1,7 % (Median 97,3 %) (siehe Tab. 5). Es dauert für V2.1-V2.5 30-90 s, bis das Aneurysma nach Entfernen des Magneten wieder frei von Mikropartikeln ist.

Tab. 5 : Versuchsergebnisse zu Versuch 2

Versuch	Magseal im Aneurysma	Passiertes Magseal	Rückgewonnenes Magseal	Eingesetztes Magseal	Rückgewonnen in %
V2.1	24 mg	122 mg	146 mg	150 mg	97,3 %
V2.2	22 mg	120 mg	142 mg	150 mg	94,7 %
V2.3	30 mg	118 mg	148 mg	150 mg	98,7 %
V2.4	15 mg	127 mg	142 mg	150 mg	94,7 %
V2.5	29 mg	118 mg	147 mg	150 mg	98,0 %
Mittelwert	24 +/-5,4 mg	121+/-3,3mg	145 +/- 2,5 mg	150 mg	96,7 +/- 1,7 %
Median	24 mg	120 mg	146 mg	150 mg	97,3 %

3.2.3 Vergleich der Ergebnisse von den Versuchen 1 & 2

Bei der Applikation über die A. carotis int. sammeln sich 19 +/- 8,4 mg Magseal in dem Basilariskopfaneurysma. Bei der Gabe in die A. vertebralis beträgt die mittlere Menge an Partikeln im Aneurysma dagegen 24 +/- 5,4 mg. Der Unterschied zwischen den beiden Stichproben ist statistisch nicht signifikant ($p = 0,35$) (siehe Abb. 12).

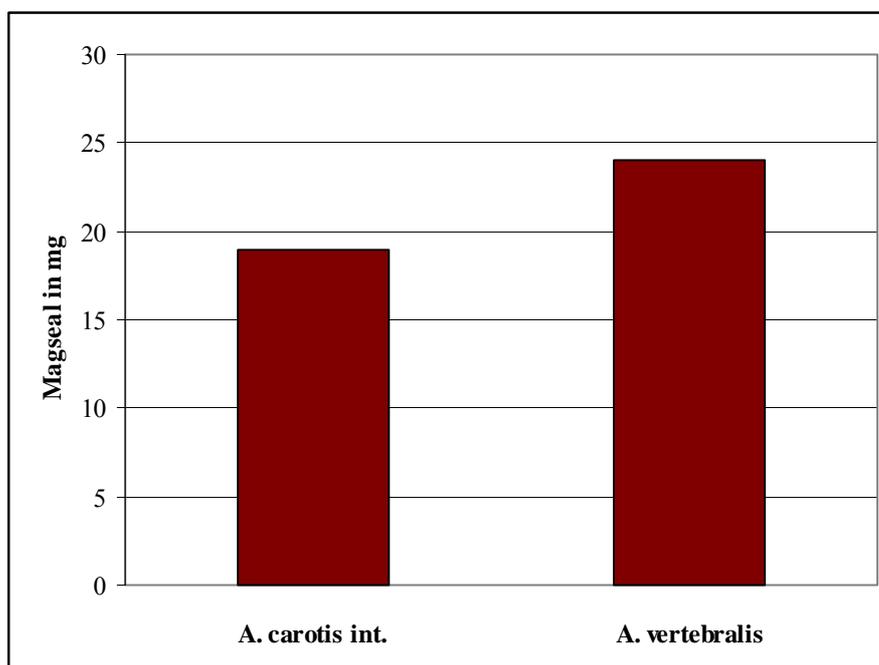


Abb. 12: Distant Befüllung des Basilariskopfaneurysmas in Abhängigkeit vom Applikationsgefäß

3.2.4 Versuch 3: Nahapplikation mit englumigem Katheter

3.2.4.1 Spezielle Versuchsanordnung

Es wird für den Mikrokatheter der Tracker-10 Infusionskatheter (Innendurchmesser 0,360 mm) gewählt, der mit der Katheterspitze tief im Basilariskopfaneurysma

positioniert wird. Der Magnetabstand vom Aneurysma ist vernachlässigbar gering, so dass eine magnetische Flussdichte am Aneurysmadom von etwa 400 mT und ein Feldgradient von 0,025 T/mm besteht. Es werden 150 mg des Magseals in NaCl-Lösung suspendiert mit einer 10-ml-Spritze appliziert.

3.2.4.2 Beobachtung

Das Aneurysma lässt sich zu Beginn befüllen, wobei aber ein Widerstand in dem Katheter spürbar ist. Nach etwa 80 mg applizierten Magseals ist der Katheter verstopft. Der Versuch kann nicht zu Ende geführt werden. Es werden die das Aneurysma passierte, die im Aneurysma verbliebene und die nicht applizierte Menge Magseal bestimmt. Bei einem weiteren Versuchsansatz verstopft der Katheter schon nach einer deutlich geringeren Menge applizierten Magseals. Die Applikationsspritze bricht durch ausgeübten Druck ab und suspendiertes Magseal läuft aus dem System heraus, weshalb keine Bestimmung vorgenommen wird. Die Versuchsreihe wird wegen mangelnder Durchführbarkeit abgebrochen.

3.2.4.3 Ergebnisse

Es werden 150 mg eingesetzt, wovon bei der ersten Versuchsdurchführung 138 mg (92 %) zurückgewonnen werden. Es verbleiben 70 mg in der Spritze, im Aneurysma befinden sich 35 mg und das Aneurysma wird von 33 mg passiert. Beim zweiten Versuchsansatz kann keine quantitative Bestimmung durchgeführt werden, da der Katheter direkt zu Beginn schon verstopft. Die Versuchsreihe mit diesem Kathetertyp wird abgebrochen.

3.2.5 Versuch 4: Nahapplikation mit weitleumigem Katheter

3.2.5.1 Spezielle Versuchsanordnung

Anders als bei Versuch 3 wird bei diesem Versuch der Renegade Hi-Flo-Mikrokatheter (Innendurchmesser 0,685 mm) eingesetzt, dessen Lumen fast doppelt so groß ist wie das Lumen des Tracker-10 Infusionskatheters. Auch dieser wird mit seiner Spitze tief in dem Basilariskopfaneurysma positioniert. Es werden wiederum 150 mg des Magseals in suspendierter Form appliziert. Der Abstand von Magnet zu Aneurysma beträgt 0 cm, was eine magnetische Flussdichte von etwa 400 mT und einen Gradienten von 0,025 T/mm bedingt.

3.2.5.2 Beobachtung

Das Basilariskopfaneurysma füllt sich nur zu einem sehr geringen Anteil mit dem Magseal. Es kann teilweise beobachtet werden, dass Magseal, welches bereits im

Aneurysma gehalten wurde, von dem Katheterstrom wieder regelrecht aus diesem herausgespült wird. Insgesamt ist festzustellen, dass letztendlich nur eine sehr geringe Menge Magseal in dem Basilariskopfaneurysma verbleibt.

3.2.5.3 Ergebnisse

Der Mittelwert des im Aneurysma gehaltenen Magseals beträgt 5 +/- 1,2 mg (Median 4,5 mg). Das Aneurysma passieren durchschnittlich 131,3 +/- 7,6 mg (Median 128,5 mg). Rückgewonnen werden 136,3 +/- 6,8 mg Magseal (Median 133 mg), was in Relation zu den eingesetzten 150 mg einem Wert von 90,9 +/- 4,5 % (Median 88,7 %) entspricht (siehe Tab. 6). Die Entleerungszeit nach Entfernen des Magneten liegt bei den Versuchen V4.1-V4.4 im Bereich 20-40 s.

Tab. 6: Versuchsergebnisse zu Versuch 4

Versuch	Magseal im Aneurysma	Passiertes Magseal	Rückgewonnenes Magseal	Eingesetztes Magseal	Rückgewonnen in %
V4.1	5 mg	128 mg	133 mg	150 mg	88,7 %
V4.2	7 mg	124 mg	131 mg	150 mg	87,3 %
V4.3	4 mg	144 mg	148 mg	150 mg	98,7 %
V4.4	4 mg	129 mg	133 mg	150 mg	88,7 %
Mittelwert	5 +/- 1,2 mg	131,3+/-7,6mg	136,3 +/- 6,8 mg	150 mg	90,9 +/- 4,5 %
Median	4,5 mg	128,5 mg	133 mg	150 mg	88,7 %

3.2.6 Versuch 5: Nahapplikation am Aneurysmahals bei 400 mT

3.2.6.1 Spezielle Versuchsanordnung

Der Renegade Hi-Flo-Mikrokatheter (Innendurchmesser 0,685 mm) wird zwar wie bei Versuch 4 auch bei diesem Versuch eingesetzt, wird aber bei dieser Versuchsanordnung anders als bei Versuch 4 positioniert. Bei Versuchsanordnung 4 liegt die Katheterspitze tief im Basilariskopfaneurysma, bei dieser Anordnung befindet sie sich jedoch am Aneurysmahals. Der Katheter wird im Vergleich also etwa 1 cm zurückgezogen. Die eingesetzte Magsealmenge beträgt 150 mg, es wird wieder ein minimaler Abstand zwischen Magnet und Aneurysma gewählt, was einer Flussdichte von 400 mT und einem Magnet-feldgradienten von 0,025 T/mm am Aneurysmadom entspricht.

3.2.6.2 Beobachtung

Das Aneurysma befüllt sich insgesamt zu einem deutlich größeren Anteil, gleichmäßiger und beständiger mit den Mikropartikeln als bei Versuch 4. Bei Versuch 5.3

stört eine akzidentell eingespritzte Luftblase, die im Aneurysma verbleibt, die Befüllung.

3.2.6.3 Ergebnisse

Es werden 30,6 +/- 14,4 mg (Median 30 mg) des Magseals anhand des Magneten in dem Aneurysma gehalten. Durchschnittlich 104,4 +/- 13,2 mg (Median 101 mg) passieren das Aneurysma und es werden insgesamt 135 +/- 3,5 mg (Median 136 mg) zurückgewonnen. Die relative Rückgewinnung beträgt bei diesem Versuch 90,0 +/- 2,3 % (Median 90,7 %) und es dauert 20-90 s, bis das Aneurysma nach Entfernen des Magneten entleert ist (siehe Tab. 7).

Tab. 7: Versuchsergebnisse zu Versuch 5

Versuch	Magseal im Aneurysma	Passiertes Magseal	Rückgewonnenes Magseal	Eingesetztes Magseal	Rückgewonnen in %
V5.1	30 mg	101 mg	131 mg	150 mg	87,3 %
V5.2	46 mg	94 mg	140 mg	150 mg	93,3 %
V5.3	8 mg *	128 mg	136 mg	150 mg	90,7 %
V5.4	23 mg	108 mg	131 mg	150 mg	87,3 %
V5.5	46 mg	91 mg	137 mg	150 mg	91,3 %
Mittelwert	30,6+/-14,4 mg	104,4 +/- 13,2 mg	135 +/- 3,5 mg	150 mg	90,0 +/- 2,3 %
Median	30 mg	101 mg	136 mg	150 mg	90,7 %

* Luftblase im Aneurysma

3.2.7 Vergleich der Ergebnisse von den Versuchen 2, 4 & 5

Die Versuchsanordnungen der Versuche 4 und 5 unterscheiden sich lediglich in einer geringfügig anderen Positionierung der Katheterspitze am Basilariskopfaneurysma. Bei Versuch 2 wird distal über die A. vertebralis mit einem Abstand von 10 cm zwischen Katheterspitze und Basilariskopfaneurysma appliziert.

Es besteht bei den drei Versuchen eine identische Magnetflussdichte von 400 mT und ein Gradient von 0,025 T/mm. Bei Versuch 4 ist die Spitze tief im Aneurysma positioniert und der Mittelwert des im Aneurysma konzentrierten Magseals beträgt 5 +/- 1,5 mg. Bei Versuch 5 befindet sich die Katheterspitze nur um 1 cm zurück gezogen am Aneurysmahals. Der Mittelwert des im Aneurysma gehaltenen Magseals beträgt 30,6 +/- 14,4 mg. Die Positionierung des Katheters am Basilariskopfaneurysma hat einen signifikanten Einfluss auf den Befüllungserfolg des Aneurysmas (p=0,02). Bei der distanten Applikation bei Versuch 2 wird ein Mittelwert des Magseals im Aneurysma von 24 +/- 5,4 mg erreicht. Dieser ist zwar deutlich geringer, unterscheidet sich aber

nicht signifikant von der Applikation am Aneurysmahals mit dem Mittelwert 30,6 +/- 14,4 mg (p=0,42). Jedoch geht die distante Applikation auch mit einer signifikant höheren Aneurysmafüllung als die Verabreichung des Magseals mit der Katheterspitze im Aneurysma bei Versuch 4 einher (p=0,00) (siehe Abb. 13).

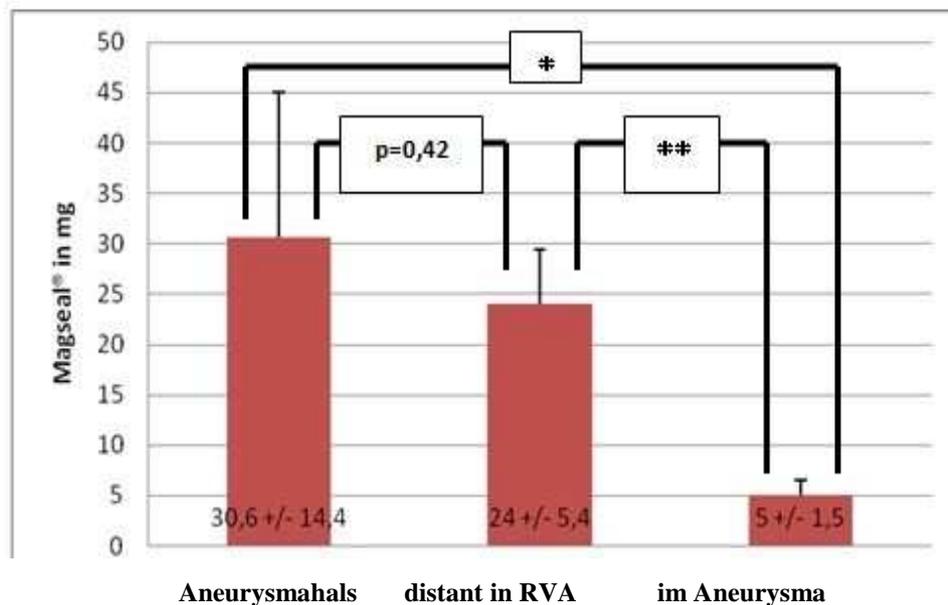


Abb. 13: Befüllung des Basilariskopaneurysmas in Abhängigkeit von der Position der Katheterspitze

3.2.8 Versuch 6: Nahapplikation am Aneurysmahals bei 200 mT

3.2.8.1 Spezielle Versuchsanordnung

Es wird bei dieser Anordnung ein Abstand von Magnet zu Basilariskopaneurysma von 0,8 cm gewählt. Dadurch beträgt die magnetische Flussdichte am Aneurysmadom etwa 200 mT und der nachfolgende Feldgradient 0,013 T/mm. Die Katheterspitze des Renegade Hi-Flo-Mikrokatheters (Innendurchmesser 0,685 mm) wird analog zu Versuch 5 am Aneurysmahals positioniert. Es werden 150 mg Magseal eingesetzt.

3.2.8.2 Beobachtung

Die Beobachtungen sind weitgehend deckungsgleich mit denen von Versuch 5. Bei Versuch 6.2 stört eine akzidentell eingespritzte Luftblase im Aneurysma die Befüllung.

3.2.8.3 Ergebnisse

Bei dieser Versuchsanordnung verbleiben im Durchschnitt 29,4 +/- 9,5 mg (Median 29 mg) des Magseals im Aneurysma und 110,2 +/- 11,3 mg (Median 111 mg) passieren es. Insgesamt werden so 139,6 +/- 2,3 mg (Median 141 mg) zurück gewonnen. Die Rückgewinnungsrate beträgt relativ gesehen 93,1 +/- 1,5 % (Median 94,0 %) (siehe Tab. 8).

Es dauert 30-90 s, bis das Aneurysma nach Entfernen des Magneten wieder frei von Magseal ist.

Tab. 8: Versuchsergebnisse zu Versuch 6

Versuch	Magseal im Aneurysma	Passiertes Magseal	Rückgewonnenes Magseal	Eingesetztes Magseal	Rückgewonnen in %
V6.1	34 mg	107 mg	141 mg	150 mg	94,0 %
V6.2	14 mg *	127 mg	141 mg	150 mg	94,0 %
V6.3	29 mg	111 mg	140 mg	150 mg	93,3 %
V6.4	27 mg	114 mg	141 mg	150 mg	94,0 %
V6.5	43 mg	92 mg	135 mg	150 mg	90,0 %
Mittelwert	29,4+/-9,5 mg	110,2 +/- 11,3	139,6 +/- 2,3 mg	150 mg	93,1 +/- 1,5 %
Median	29 mg	111 mg	141 mg	150 mg	94,0 %

*Luftblase im Aneurysma

3.2.9 Versuch 7: Nahapplikation am Aneurysmahals bei 100 mT

3.2.9.1 Spezielle Versuchsanordnung

Der Abstand zwischen Magnet und Basilariskopfaneurysma wird in Bezug auf Versuch 6 um weitere 0,8 cm auf insgesamt 1,6 cm vergrößert, so dass die magnetische Flussdichte am Aneurysmadom etwa 100 mT und der Feldgradient näherungsweise 0,09 T/mm beträgt. Ansonsten bleibt die Anordnung von Versuch 6 bestehen.

3.2.9.2 Beobachtung

Die Aneurysmafüllung mit dem Magseal fällt erheblich geringer aus als bei den Versuchen 5 und 6.

3.2.9.3 Ergebnisse

Der Mittelwert des im Aneurysma gehaltenen Magseals beträgt 7,2 +/- 1,9 mg (Median 8 mg). Durchschnittlich 130,2 +/- 3,7 mg (Median 128 mg) passieren das Aneurysma. Die Rückgewinnung liegt insgesamt bei 137,4 +/- 2,9 mg (Median 137 mg). Dies entspricht in Relation zu der eingesetzten Menge Magseal von 150 mg einem Wert von 91,6 +/- 1,9 % (Median 91,3 %) (siehe Tab. 9). Nach Entfernen des Magneten dauert es 30-50 s, bis das Aneurysma wieder völlig frei von Mikropartikeln ist.

Tab. 9: Versuchsergebnisse zu Versuch 7

Versuch	Magseal im Aneurysma	Passiertes Magseal	Rückgewonnenes Magseal	Eingesetztes Magseal	Rückgewonnen in %
V7.1	9 mg	128 mg	137 mg	150 mg	91,3 %
V7.2	6 mg	127 mg	133 mg	150 mg	88,7 %
V7.3	9 mg	127 mg	136 mg	150 mg	90,7 %
V7.4	8 mg	133 mg	141 mg	150 mg	94,0 %
V7.5	4 mg	136 mg	140 mg	150 mg	93,3 %
Mittelwert	7,2 +/- 1,9 mg	130,2 +/- 3,7 mg	137,4 +/- 2,9 mg	150 mg	91,6 +/- 1,9 %
Median	8 mg	128 mg	137 mg	150 mg	91,3 %

3.2.10 Vergleich der Ergebnisse von den Versuchen 5, 6 & 7

Bei den Versuchen 5,6 und 7 werden die magnetische Flussdichte und der Feldgradient am Aneurysmadom durch eine Vergrößerung des Abstandes vom Basilariskopfaneurysma zum Magneten jeweils reduziert. Bei Versuch 5 beträgt der Abstand von dem Magneten zum Aneurysmadom 0 cm, was einer magnetischen Flussdichte von etwa 400 mT und einem Feldgradienten von 0,025 T/mm entspricht. Es sammeln sich im Durchschnitt 30,6 +/- 14,4 mg Magseal in dem Aneurysma. Bei Versuch 6 beträgt der Abstand 0,8 cm. Somit liegen die magnetische Flussdichte am Aneurysmadom bei 200 mT und der Feldgradient bei rund 0,013 T/mm. Im Aneurysma sammeln sich 29,4 +/- 9,5 mg der Mikropartikel. Die beiden Ergebnisse unterscheiden sich nicht signifikant voneinander (p=0,89).

Bei Versuch 7 wird der Magnet um weitere 0,8 cm vom Aneurysmadom weg gerückt, wodurch der Abstand 1,6 cm beträgt. Am Aneurysmadom beträgt die Flussdichte nur noch etwa 100 mT und der Gradient rund 0,009 T/mm. Es sammeln sich 7,2 +/- 1,9 mg im Basilariskopfaneurysma. Im Vergleich mit dem Mittelwert des in dem Aneurysma gehaltenen Magseals von 30,6 +/- 14,4 mg bei einer Flussdichte am Aneurysmadom von 400 mT und einem Gradienten von 0,025 T/mm bei Versuch 5 zeigt sich ein sehr signifikanter Unterschied (p=0,01). Auch wenn der Mittelwert der Aneurysmafüllung von 29,4 +/- 9,5 mg bei Versuch 6 mit 200 mT und 0,013 T/mm mit dem Mittelwert 7,2 +/- 1,9 mg von Versuch 7 verglichen wird, zeigt sich ein sehr signifikanter Unterschied (p=0,00) (siehe Abb. 14).

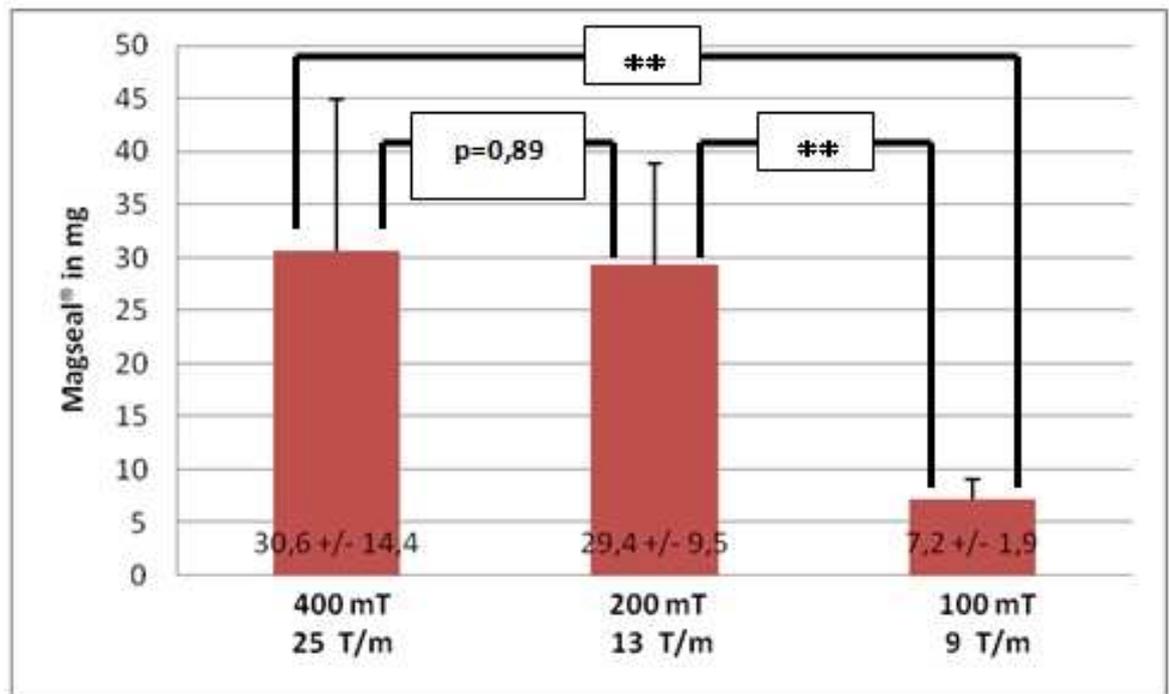


Abb. 14: Befüllung des Basilariskopfaneurysmas in Abhängigkeit von Magnetflussdichte und Magnetfeldgradient

3.3 In-Vitro-Versuche am Mediaaneurysma

3.3.1 Versuch 8: Nahapplikation am Aneurysmahals bei 400 mT

3.3.1.1 Spezielle Versuchsanordnung

Die Katheterspitze des Renegade Hi-Flo-Mikrokatheters (Innendurchmesser 0,685 mm) ist in der rechten A. cerebri med. am Hals des Mediaaneurysmas positioniert. Der Magnet liegt dem Aneurysma direkt an, es besteht ein Abstand zwischen Magnet und Aneurysma von 0 cm, was einer magnetischen Flussdichte von 400 mT und einem Feldgradienten von 0,025 T/mm entspricht. Es werden auf Grund der deutlich geringeren Größe des Mediaaneurysmas gegenüber dem Basilariskopfaneurysma nur 50 mg Magseal statt wie in den Versuchen 1-7 150 mg appliziert.

3.3.1.2 Beobachtung

Das Aneurysma füllt sich sehr stark mit den Mikropartikeln, es besteht ein übervoller Zustand (siehe Abb. 15). Sehr viel Magseal befindet sich in dem Aneurysma, teilweise aber auch in anliegenden kleinen Gefäßen. Dies führt mitunter durchaus zu Einengungen der Gefäßlumina (siehe Abb. 16).

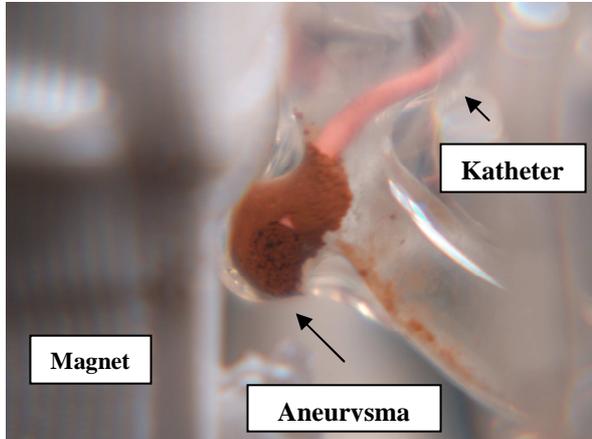


Abb. 15: Das Mediaaneurysma ist übervoll mit Magsealpartikeln gefüllt.

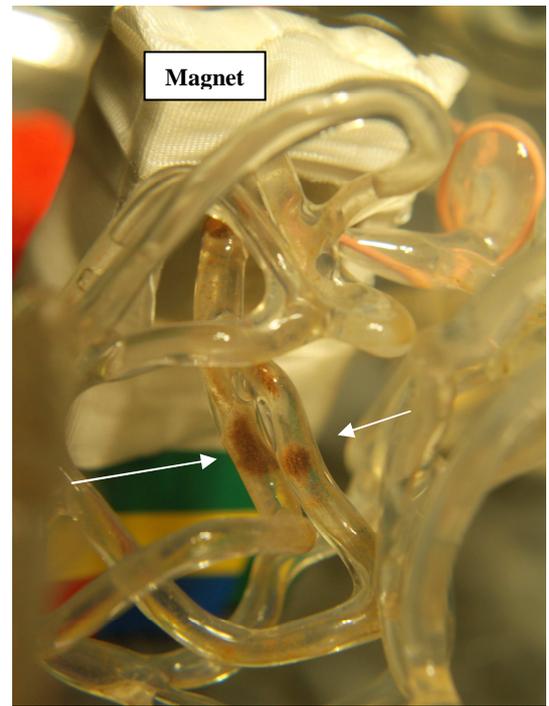


Abb. 16: Magseal lagert sich unter dem Einfluss des Magnetfeldes auch in anliegenden kleinen Gefäßen ab.

3.3.1.3 Ergebnisse

Im Aneurysma werden durchschnittlich $13,6 \pm 2,2$ mg (Median 13 mg) gehalten und $29,2 \pm 3,3$ mg (Median 30 mg) passieren es. Im Mittel werden $42,8 \pm 1,7$ mg (Median 43 mg) der Mikropartikel zurück gewonnen, was einem Anteil von $85,6 \pm 3,4$ % (Median 86,0 %) der eingesetzten Magsealmenge von 50 mg entspricht (siehe Tab. 10). Es entleert sich nach Entfernen des Magneten erheblich langsamer ($\gg 5$ min.) als dies bei den Versuchen am Basilariskopfaneurysma der Fall ist. Da die Versuchsdurchführung so ausgelegt ist, dass nach Entfernen des Magneten eine 5-minütige Entleerungs- und Durchspülphase folgt, um die im Aneurysma gehaltene Magsealmenge zu quantifizieren, muss gegen Ende der Entleerungsphase manuell durch Drücken des Aneurysmas nachgeholfen werden. Das Mediaaneurysma ist zu diesem Zeitpunkt 5 min. nach Entfernen des Aneurysmas bei allen Versuchswiederholungen im Unterschied zum Basilariskopfaneurysma jedoch noch mindestens zu $3/4$ gefüllt.

Tab. 10: Versuchsergebnisse zu Versuch 8

Versuch	Magseal im Aneurysma*	Passiertes Magseal	Rückgewonnenes Magseal	Eingesetztes Magseal	Rückgewonnen in %
V8.1	12 mg	32 mg	44 mg	50 mg	88,0 %
V8.2	13 mg	30 mg	43 mg	50 mg	86,0 %
V8.3	12 mg	33 mg	45 mg	50 mg	90,0 %
V8.4	18 mg	24 mg	42 mg	50 mg	84,0 %
V8.5	13 mg	27 mg	40 mg	50 mg	80,0 %
Mittelwert	13,6 +/- 2,2 mg	29,2 +/- 3,3 mg	42,8 +/- 1,7 mg	50 mg	85,6 +/- 3,4 %
Median	13 mg	30 mg	43 mg	50 mg	86,0 %

* beziehungsweise zu kleinem Anteil auch in anliegenden Gefäßen

3.3.2 Versuch 9: Nahapplikation am Aneurysmahals bei 200 mT

3.3.2.1 Spezielle Versuchsanordnung

Es wird ein Abstand von 0,8 cm zwischen Magnet und Aneurysmadom gewählt. Dies entspricht einer magnetischen Flussdichte von etwa 200 mT und einem Feldgradienten von 0,013 T/mm. Ansonsten ist die Anordnung identisch zu der von Versuch 8.

3.3.2.2 Beobachtung

Das Aneurysma füllt sich vollständig mit dem Magseal. Es sammelt sich ebenso auch in einigen anliegenden kleinen Gefäßen. Insgesamt decken sich die Beobachtungen weitgehend mit denen von Versuch 8.

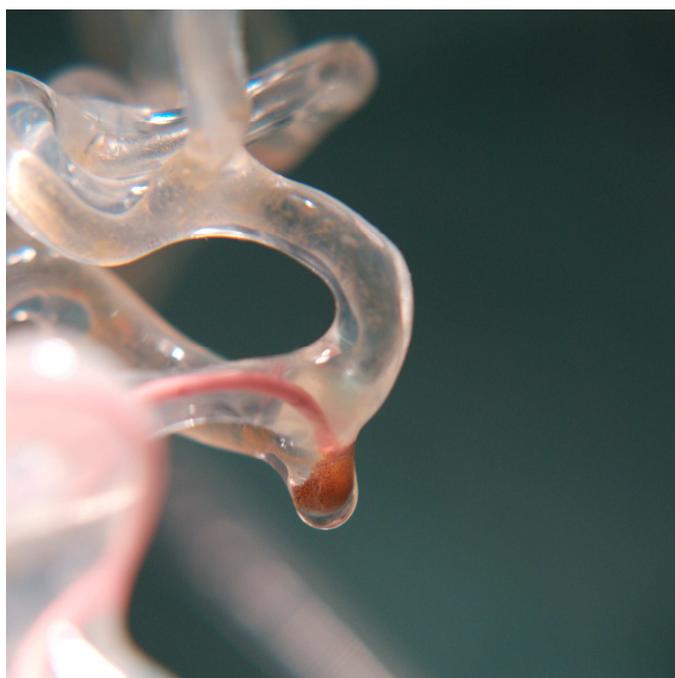


Abb. 17: Mediaaneurysma während der Entleerungsphase nach Entfernen des Magneten

3.3.2.3 Ergebnisse

Der Mittelwert des im Aneurysma gehaltenen Magseals beträgt 11,4 +/- 2,4 mg (Median 13 mg), des passierten Magseals 32,6 +/- 2,2 mg (Median 32 mg) und der insgesamt rückgewonnenen Partikelmenge 44 +/- 2,3 mg (Median 44 mg). Dies entspricht gemessen an den eingesetzten 50 mg einem Anteil von 88,0 +/- 4,6 % (Median 88,0 %) (siehe Tab. 11). Es dauert wie schon bei Versuch 8 >> 5 min., bis das Aneurysma sich nach Entfernen des Magneten entleert.

Tab. 11: Versuchsergebnisse zu Versuch 9

Versuch	Magseal im Aneurysma*	Passiertes Magseal	Rückgewonnenes Magseal	Eingesetztes Magseal	Rückgewonnen in %
V9.1	14 mg	30 mg	44 mg	50 mg	88,0 %
V9.2	13 mg	31 mg	44 mg	50 mg	88,0 %
V9.3	9 mg	36 mg	45 mg	50 mg	90,0 %
V9.4	13 mg	34 mg	47 mg	50 mg	94,0 %
V9.5	8 mg	32 mg	40 mg	50 mg	80,0 %
Mittelwert	11,4 +/- 2,4 mg	32,6 +/- 2,2 mg	44 +/- 2,3 mg	50 mg	88,0 +/- 4,6 %
Median	13 mg	32 mg	44 mg	50 mg	88,0 %

* beziehungsweise zu kleinem Anteil in anliegenden Gefäßen

3.3.3 Versuch 10: Nahapplikation am Aneurysmahals bei 100mT

3.3.3.1 Spezielle Versuchsanordnung

Der Magnet wird um weitere 0,8 cm vom Aneurysma zurückgesetzt, wodurch der Gesamtabstand zwischen Magnet und Aneurysma 1,6 cm beträgt. Dadurch bestehen am Aneurysmadom eine magnetische Flussdichte von etwa 100 mT und ein Gradient von rund 0,009 T/mm. Die Versuchsanordnung von den Versuchen 8 und 9 wird ansonsten beibehalten.

3.3.3.2 Beobachtung

Das Aneurysma füllt sich zu einem deutlich geringeren Anteil mit dem Magseal als bei den Versuchen 8 und 9. Auch in den umliegenden Gefäßen sammelt sich sichtbar weniger Magseal als bei den beiden vorherigen Versuchen.

3.3.3.3 Ergebnisse

Der Mittelwert des im Aneurysma verbliebenen Magseals beträgt 4,8 +/- 2,4 mg (Median 5 mg). Das Aneurysma passieren durchschnittlich 41,4 +/- 2,2 mg (Median 43 mg), so dass durchschnittlich insgesamt 46,2 +/- 1,2 mg (Median 46 mg) pro Versuch

zurück gewonnen werden. Dies entspricht einem Anteil von 92,4 +/- 2,4 % (Median 92,0 %) der eingesetzten Menge von 50 mg (siehe Tab. 12). Es dauert wie schon bei den Versuchen 8 und 9 beobachtet > 5 min., bis sich das Aneurysma nach Entfernen des Aneurysmas entleert.

Tab. 12: Versuchsergebnisse zu Versuch 10

Versuch	Magseal im Aneurysma*	Passiertes Magseal	Rückgewonnenes Magseal	Eingesetztes Magseal	Rückgewonnen in %
V10.1	2 mg	43 mg	45 mg	50 mg	90,0 %
V10.2	9 mg	37 mg	46 mg	50 mg	92,0 %
V10.3	5 mg	43 mg	48 mg	50 mg	96,0 %
V10.4	5 mg	42 mg	47 mg	50 mg	94,0 %
V10.5	3 mg	42 mg	45 mg	50 mg	90,0 %
Mittelwert	4,8 +/-2,4 mg	41,4+/-2,2 mg	46,2+/- 1,2 mg	50 mg	92,4+/- 2,4 %
Median	5 mg	43 mg	46 mg	50 mg	92,0 %

* beziehungsweise zu kleinem Anteil in anliegenden Gefäßen

3.3.4 Vergleich der Ergebnisse von den Versuchen 8, 9 & 10

Bei Versuch 8 beträgt der Abstand zwischen Magnet und Mediaaneurysma 0 cm. Dies entspricht einer magnetischen Flussdichte von etwa 400 mT und einem Feldgradienten von 0,025 T/mm direkt am Aneurysma. Es werden in dieser Anordnung 13,6 +/- 2,2 mg Magseal durch das Magnetfeld in dem Aneurysma, beziehungsweise zu einem kleinen Anteil auch in den anliegenden kleinen Gefäßen gehalten. Bei Versuch 9 beträgt der Abstand 0,8 cm, wodurch am Aneurysmadom eine magnetische Flussdichte von etwa 200 mT und ein Gradient von 0,013 T/mm besteht. Es werden im Aneurysma und zu kleinem Anteil auch im Umfeld 11,4 +/- 2,4 mg Magseal zurück gehalten. Vergleicht man diese beiden Mittelwerte des Magseals, so ist der Unterschied statistisch nicht signifikant (p=0,22).

Der bei Versuch 10 gewählte Abstand zwischen Magnet und Mediaaneurysma von 1,6 cm entspricht einer magnetischen Flussdichte von etwa 100 mT und einem Gradienten von rund 0,009 T/mm am Aneurysmadom. Die im Aneurysma und zu sehr geringem Anteil auch in anliegenden Gefäßen zurückgehaltene Menge Magseal beträgt 4,8 +/- 2,4 mg.

Der Mittelwert von Versuch 8 bei 400 mT und 0,025 T/mm von 13,6 +/- 2,2 mg unterscheidet sich sehr signifikant von diesem Wert (p=0,00). Auch der Mittelwert des in dem Aneurysma zurückgehaltenen Magseals bei 200 mT und 0,013 T/mm von 11,4

+/- 2,4 mg unterscheidet sich sehr signifikant von dem Mittelwert 4,8 +/- 2,4 mg bei 100 mT und 0,009 T/mm ($p=0,00$) (siehe Abb. 18).

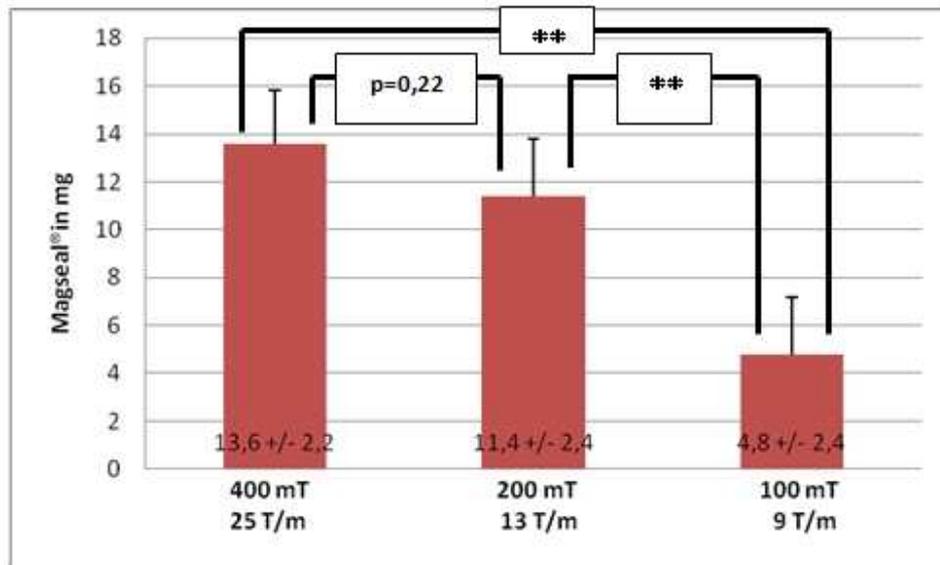


Abb. 18: Befüllung des Mediaaneurysmas in Abhängigkeit von Magnetflussdichte und Magnetfeldgradient.

3.4 Tierexperimentelle Untersuchung

3.4.1 Endovaskuläre Behandlung mit Magseal

Bei allen drei Versuchstieren gelingt die erfolgreiche Aneurysmainduktion. Jedoch können nur die Aneurysmen zweier Versuchstiere interventionell angegangen werden, da Versuchstier 608057 vor der geplanten Behandlung mit dem Magseal an einem Larynxödem als Komplikation der Intubation verstirbt. Somit erfolgt bei diesem Versuchstier keine Behandlung mit den Mikropartikeln.

Die applizierte Menge Magseal beträgt bei Versuchstier Nr. 444317 0,8 cm³ und bei Versuchstier Nr. 608136 werden 3,0 cm³ benötigt. Es gelingt mit Hilfe des ca. 1 cm vom Aneurysma entfernten, extrakorporal positionierten Magneten, beide Aneurysmen mit dem Magseal zu befüllen. Die magnetische Flussdichte beträgt dem Abstand entsprechend am Aneurysmadom etwa 175 mT und der Gradient 0,013 T/mm. Die aneurysmatischen Lumen beider Versuchstiere lassen sich auf diese Weise progredient und vollständig ausfüllen und dadurch angiographisch darstellbar ausschalten. Auch während der postinterventionellen 30-minütigen Beobachtungsperiode nach Entfernen des extrakorporalen Magnetfeldes bleiben die Befunde stabil. Die einzelnen Phasen der Intervention werden angiographisch dokumentiert (siehe Abb. 19 & 20).

Es lassen sich durch die Magseal-Behandlung keine akut toxischen oder allergischen Reaktionen bei den beiden Versuchstieren beobachten.

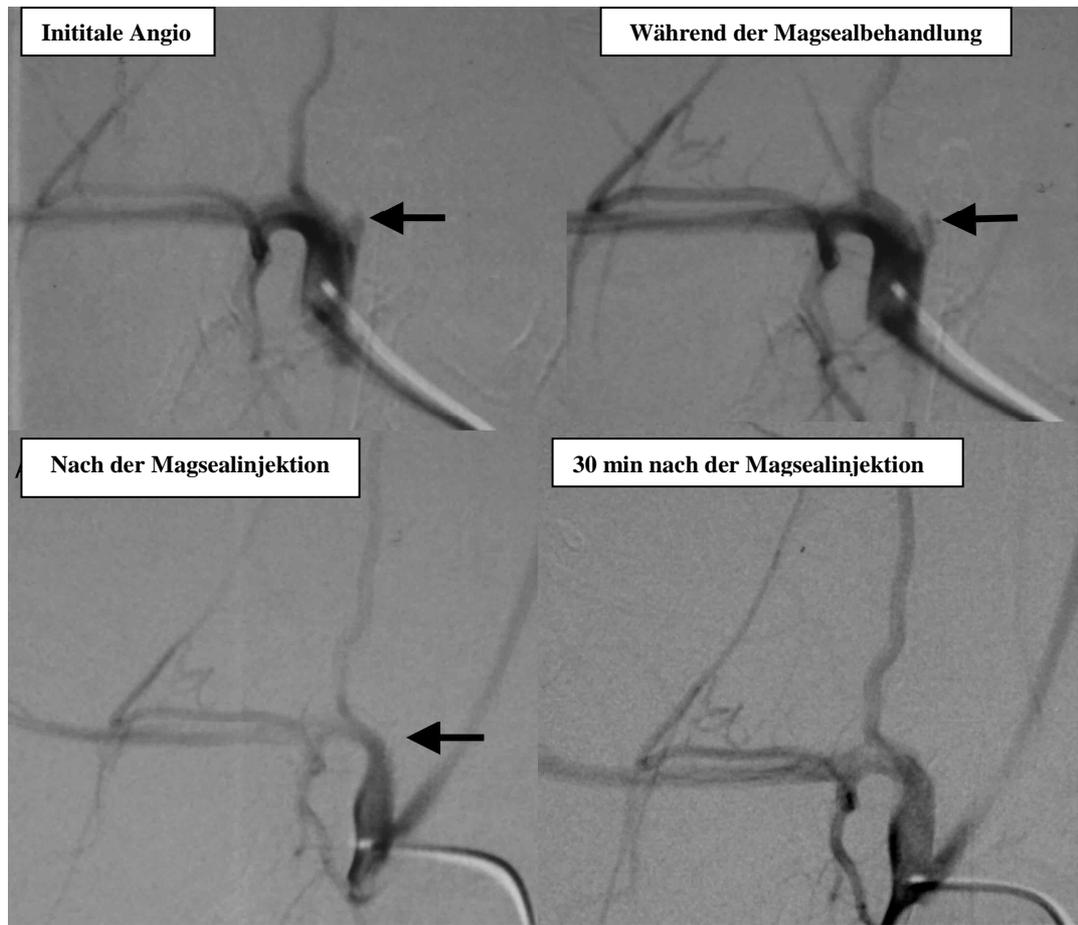


Abb. 19: Angiographische Dokumentation der Magseal-Behandlung bei Versuchstier 444317

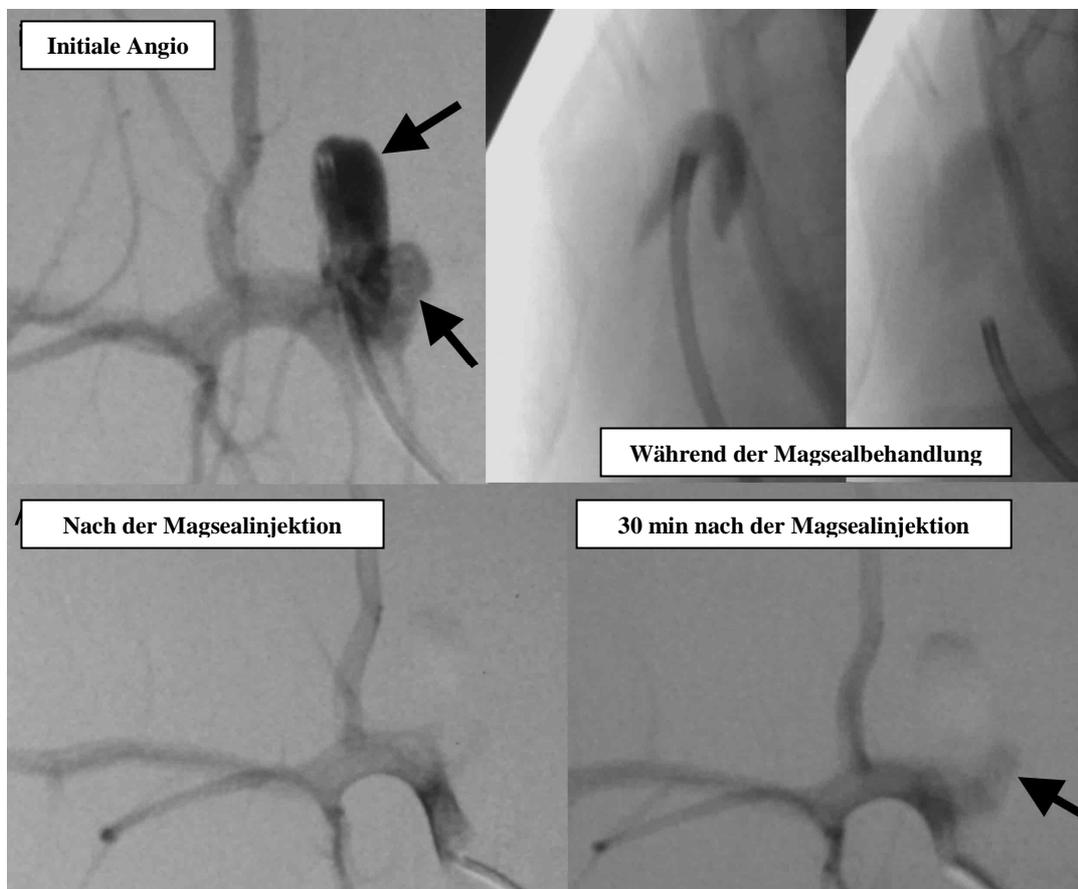


Abb. 20: Angiographische Dokumentation der Magseal-Behandlung bei Versuchstier 608136

3.4.2 Verlauf und Finale Angiographie

Die beiden Versuchstiere 444317 und 608136 zeigen während des 12-wöchigen Zeitraumes zwischen Intervention und finaler Angiographie keine sichtbaren Zeichen von Krankheit und keine sonstigen Auffälligkeiten. Es können also in diesem Zeitraum keine schädigenden Wirkungen durch das Magseal nachgewiesen werden.

Bei den 12 Wochen postinterventionell durchgeführten finalen Angiographien zeigt sich, dass die Aneurysmen sich wieder im ursprünglichen, präinterventionellen Zustand befinden (siehe Abb. 21a, b & 22a, b). Der bei der Intervention erreichte Verschluss der Aneurysmen ist demnach nicht stabil über die 12 Wochen. Auch ein Teilverschluss der Aneurysmen kann nicht festgestellt werden.

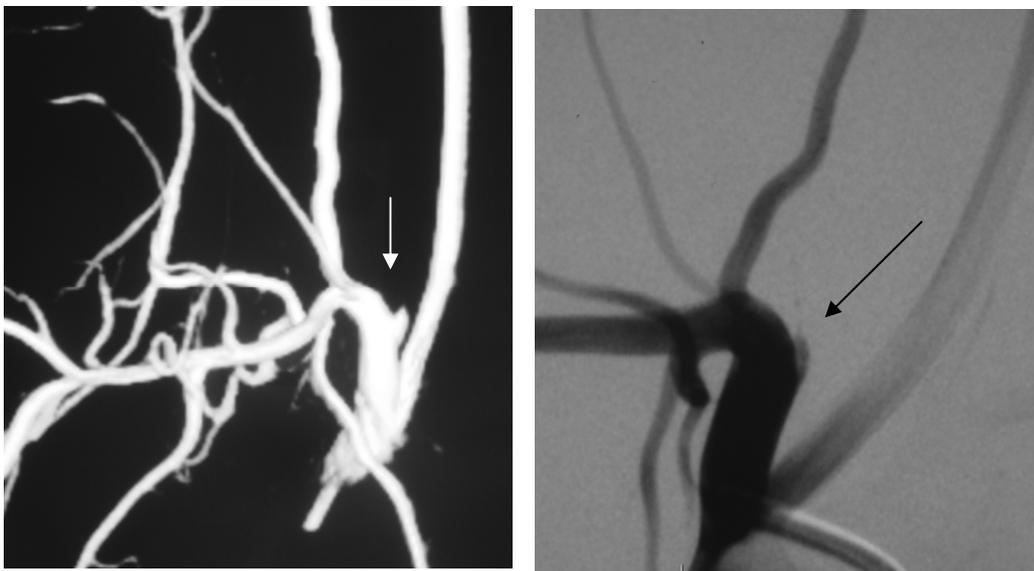


Abb. 21 a & b: Finale Angiographie 12 Wochen postinterventionell bei Versuchstier 444317

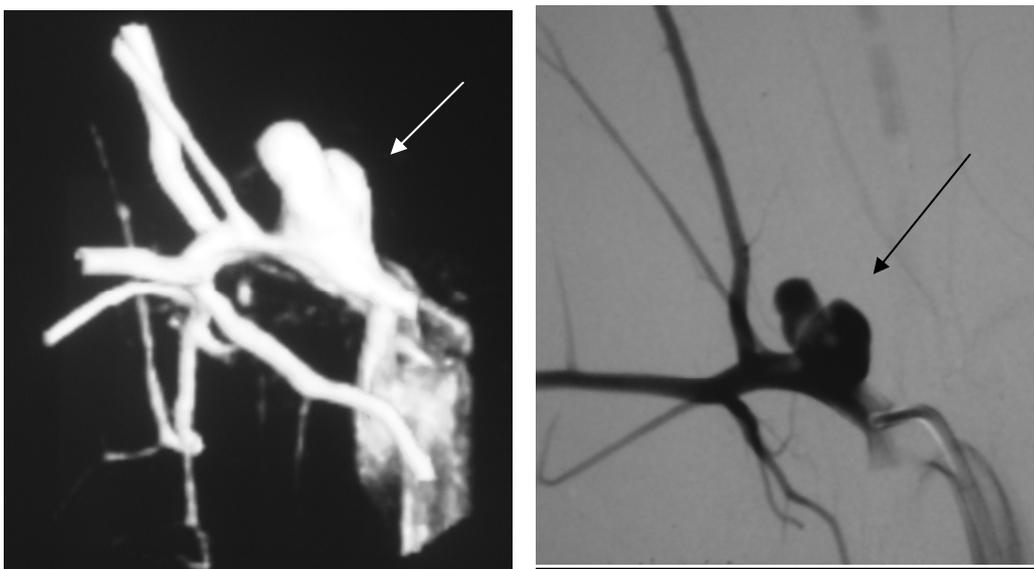


Abb. 22 a & b: Finale Angiographie 12 Wochen postinterventionell bei Versuchstier 608136

3.4.3 Histopathologische Untersuchung

Versuchstier 608057 wird post mortem als unbehandelte Negativkontrolle histopathologisch untersucht (siehe Abb. 31a, b & 32a, b). Die beiden mit dem Magseal behandelten Versuchstiere 444317 und 608136 werden im Anschluss an die finale Angiographie getötet und histopathologisch untersucht.

In den Aneurysmapräparaten der beiden behandelten Versuchstiere finden sich mitunter Fremdkörpergranulome mit mehrkernigen Riesenzellen und anderen entzündlichen Komponenten in der Gefäßwand (siehe Abb. 23a, b; 24; 25). In manchen Granulomen sind keine Fremdmaterialien sichtbar (siehe Abb. 24). Es sind jedoch mindestens in einem der perivaskulären Granulome Magsealpartikel sowie fragliche Fäden enthalten (siehe Abb. 25).

Bei beiden Versuchstieren 444317 und 608136 zeigen sich in den Eisenfärbungen nach Turnbull Eisenansammlungen in Leber und Milz.

In den Präparaten von Kaninchen 444317 lassen sich überwiegend einzelne Partikel im Gewebe abgrenzen, insbesondere in den Leberpräparaten (siehe Abb. 26b). Es findet sich ein sehr homogenes Verteilungsmuster im Leberparenchym (siehe Abb. 25a). In der Milz lässt sich ebenfalls eine sehr gleichmäßige Verteilung und Ansammlung in der roten Pulpa beobachten (siehe Abb. 27a) Es lassen sich allerdings auch zusammen gefasste Bereiche in der roten Pulpa anfärben, die für Einzelpartikel in ihrem Durchmesser zu groß sind. Eine Agglomeratstruktur ist allerdings nicht erkennbar (siehe Abb. 27b).

Bei Versuchstier 608136 lassen sich vom Aspekt her zwar auch Einzelpartikel abgrenzen, es überwiegen jedoch relativ große Magsealpartikel-Agglomerate sowohl in der Milz, als auch in der Leber (siehe Abb. 28a, b; 29a, b; 30). Ein homogenes Verteilungsmuster wie in den Präparaten von 444317 lässt sich nicht beobachten. In der Leber finden sich die Agglomerate insbesondere periportal beziehungsweise perivaskulär (siehe Abb. 28a). In der Milz sind die Agglomerate insbesondere in der Nähe größerer Sinus lokalisiert (siehe Abb. 29a). Die Agglomerate weisen teilweise eine Größe von $91,1 \times 160,5 \mu\text{m}$ auf (siehe Abb. 30).

3.4.3.1 Histopathologie: Aneurysmapräparate

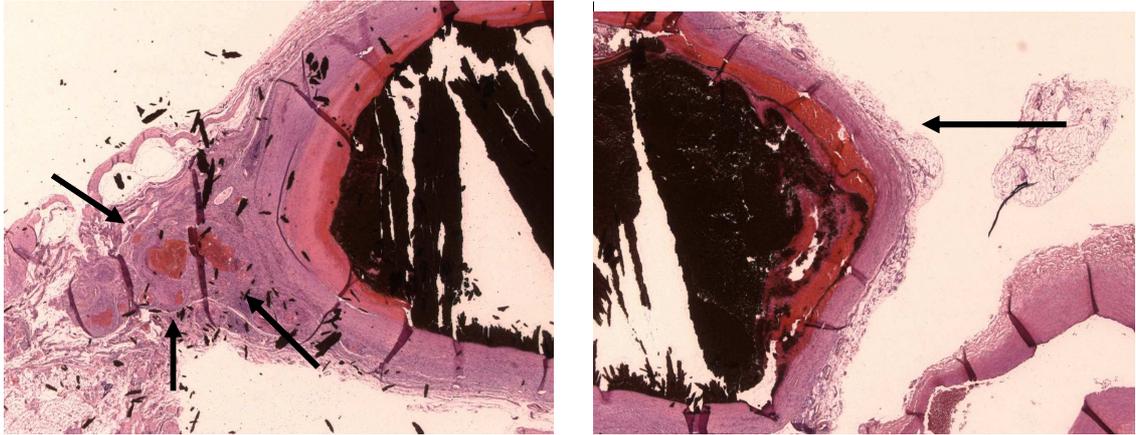


Abb. 23 a & b: Übersichtsaufnahmen des Aneurysmas von Versuchstier 608136 mit perivaskulären Fremdkörpergranulomen (HE-Färbung, 5-er-Objektiv)

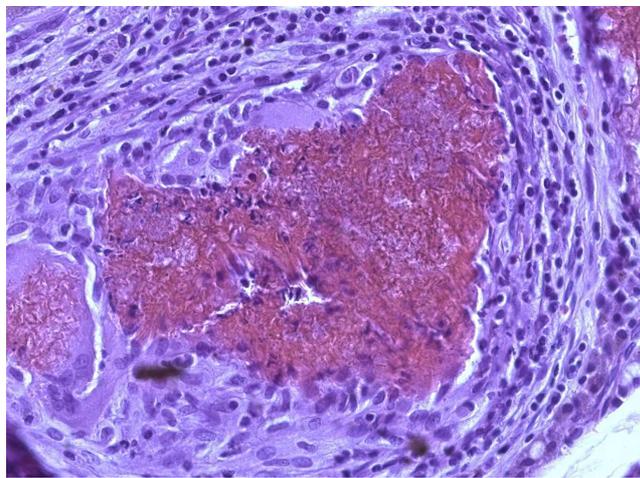


Abb. 24: Perivaskuläres Fremdkörpergranulom ohne Magsealpartikel aus dem Seitenwall des Aneurysmas (in Abb. 23a mit Pfeilen markiert; HE-Färbung, 40er-Objektiv)

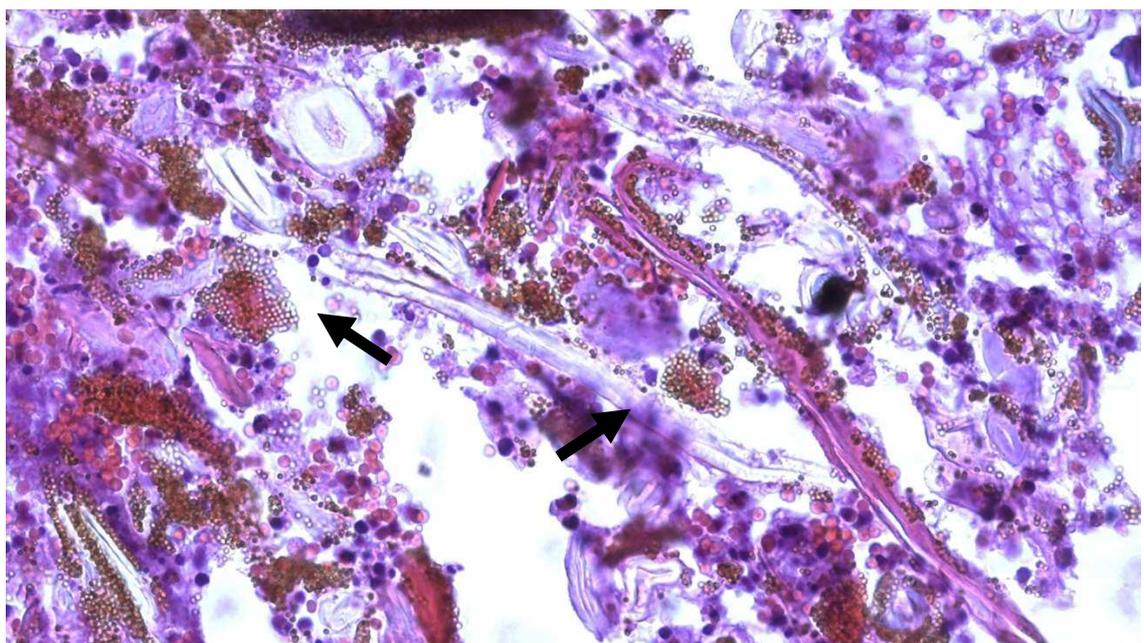


Abb. 25: Ausschnitt aus einem perivaskulären Fremdkörpergranulom (in Abb. 23b mit Pfeil markiert) mit sichtbaren Magsealpartikeln und fraglichen Fäden (HE-Färbung, 40er-Objektiv)

3.4.3.2 Histopathologie: Leber und Milz von Kaninchen 444317

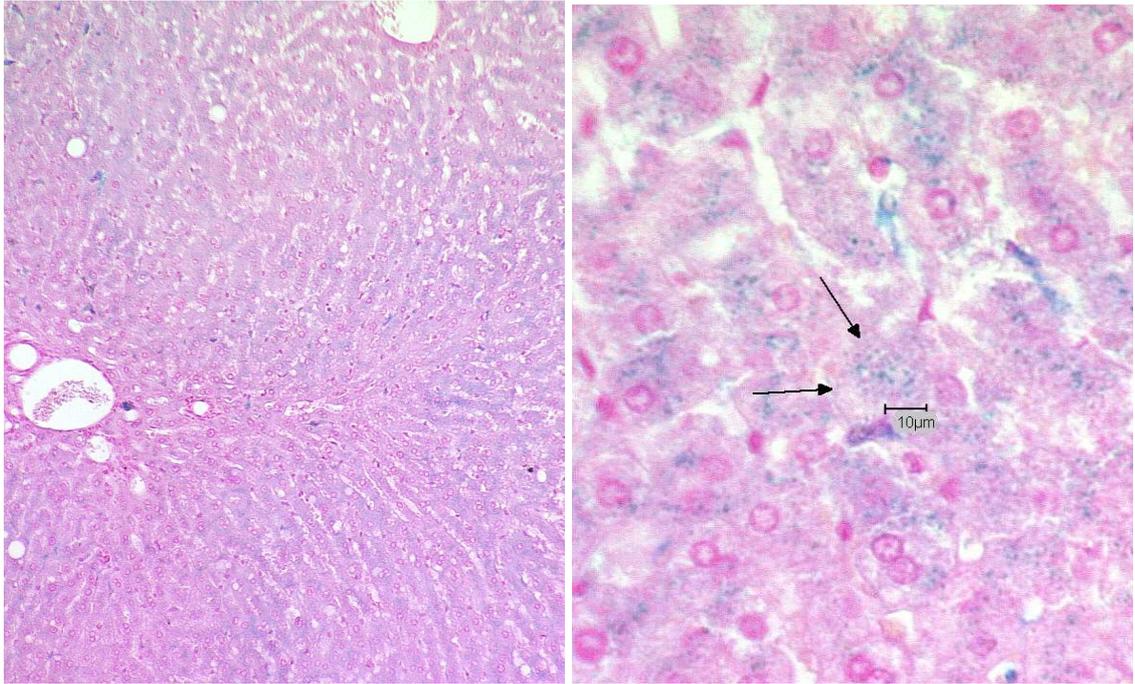


Abb. 26a & b: Gleichmäßige intrazelluläre Verteilung einzelner Magsecalpartikel (Ø 1,4 µm) in der Leber von Versuchstier 444317
(Abb. 26a: 10er-Objektiv; Abb. 26b: 40er-Objektiv; beide Fe-Färbung)

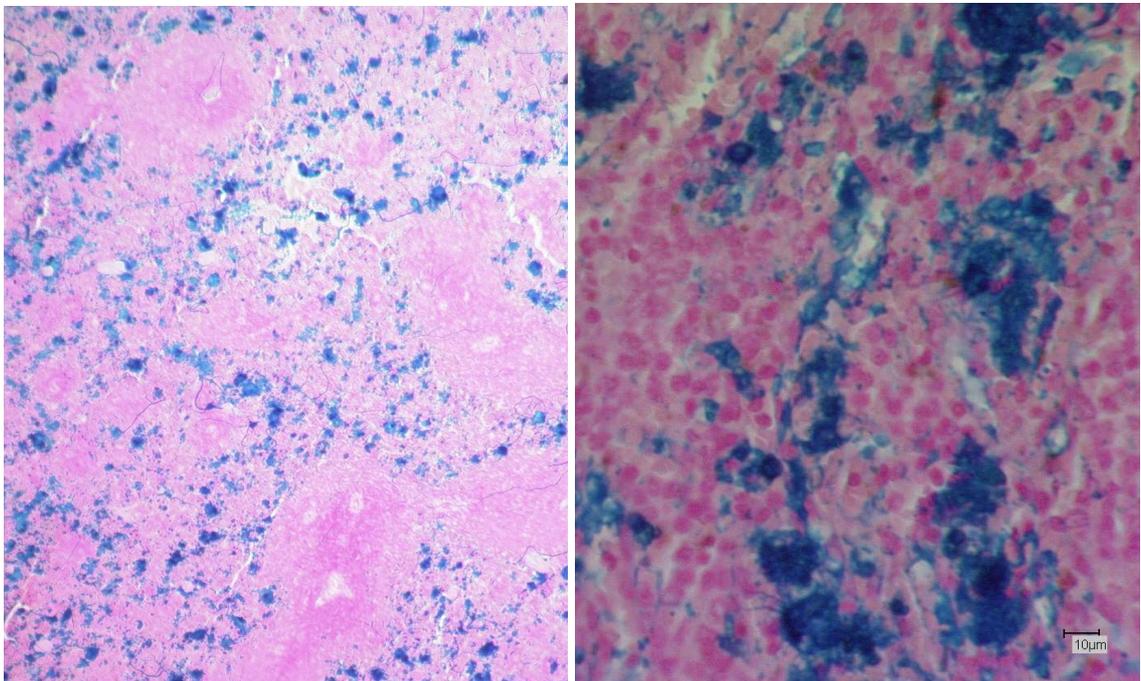


Abb. 27a & b: Homogenes Verteilungsmuster von Eisenablagerungen in der roten Pulpa der Milz von Versuchstier 444317
(Abb. 27a: 5er-Objektiv; Abb. 27b: 40er-Objektiv; beide Fe-Färbung)

3.4.3.3 Histopathologie: Leber und Milz von Kaninchen 608136

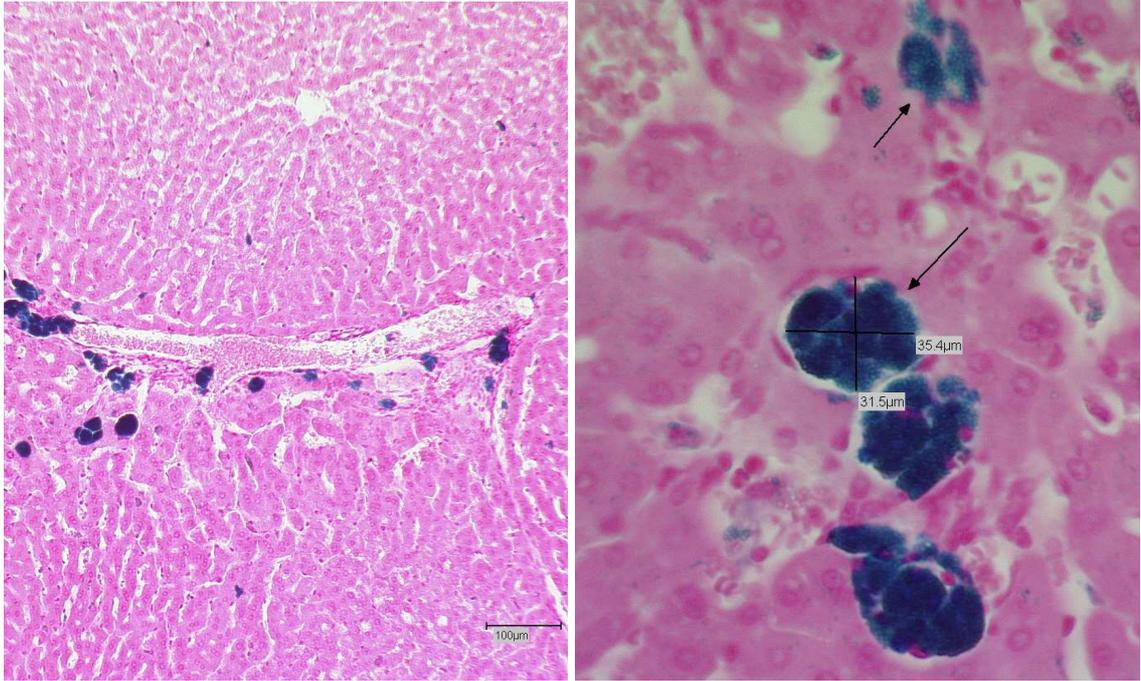


Abb. 28a & b: Zahlreiche Magsealpartikel-Agglomerate periportal beziehungsweise perivaskulär in der Leber von Versuchstier 608136
(Abb. 28a: 10er-Objektiv; Abb. 28b: 40er-Objektiv; beide Fe-Färbung)

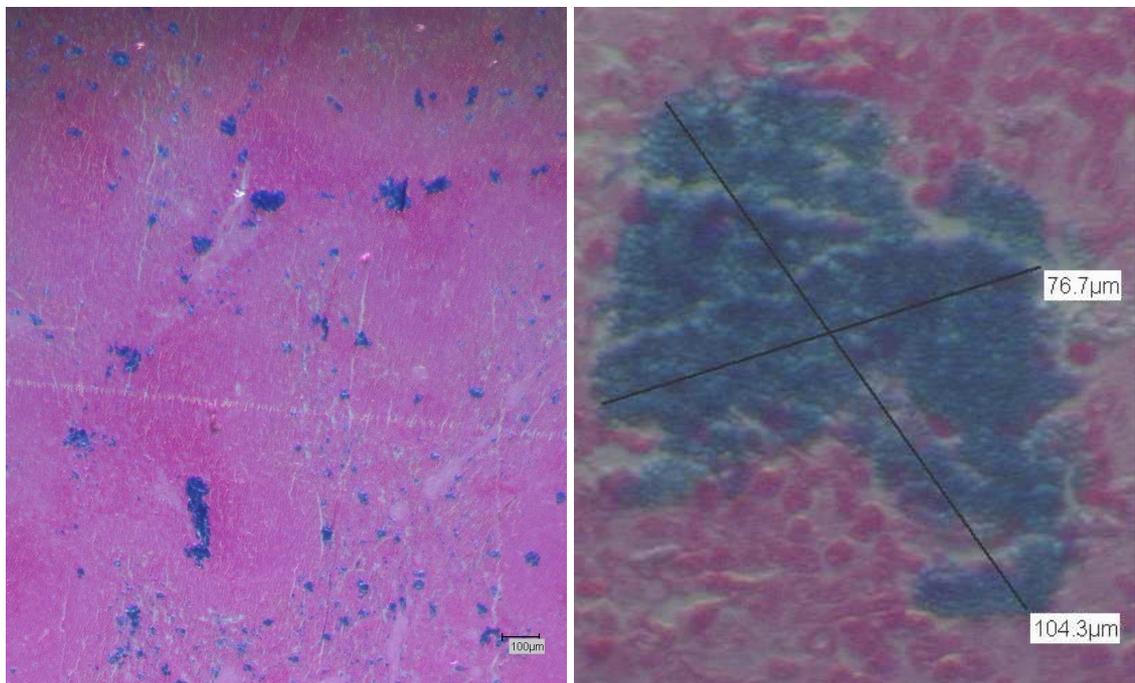


Abb. 29a & b: Zahlreiche Magsealpartikel-Agglomerate und ein Agglomerat einzelner Partikel in der Nahaufnahme in der Milz von Kaninchen 608136
(Abb. 29a: 5er-Objektiv; Abb. 29b: 40er-Objektiv; beide Fe-Färbung)

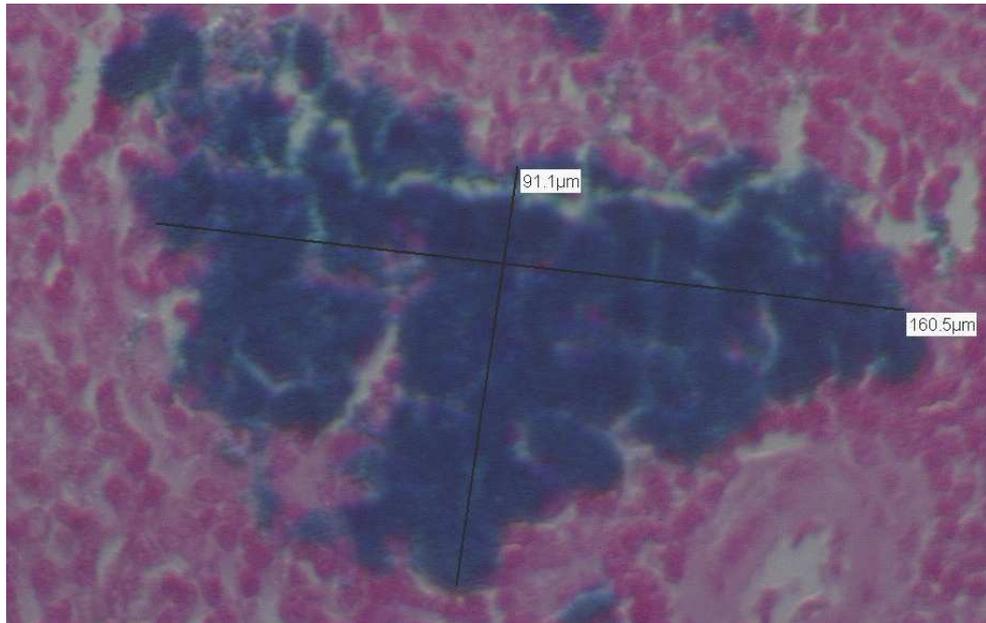


Abb. 30: Sehr großes Magsealpartikel-Agglomerat (91,1 x 160,5 µm) in der Milz von Versuchstier 608136 (40er-Objektiv; Fe-Färbung)

3.4.3.4 Histopathologie: Leber und Milz von Kaninchen 608057(Negativkontrolle)

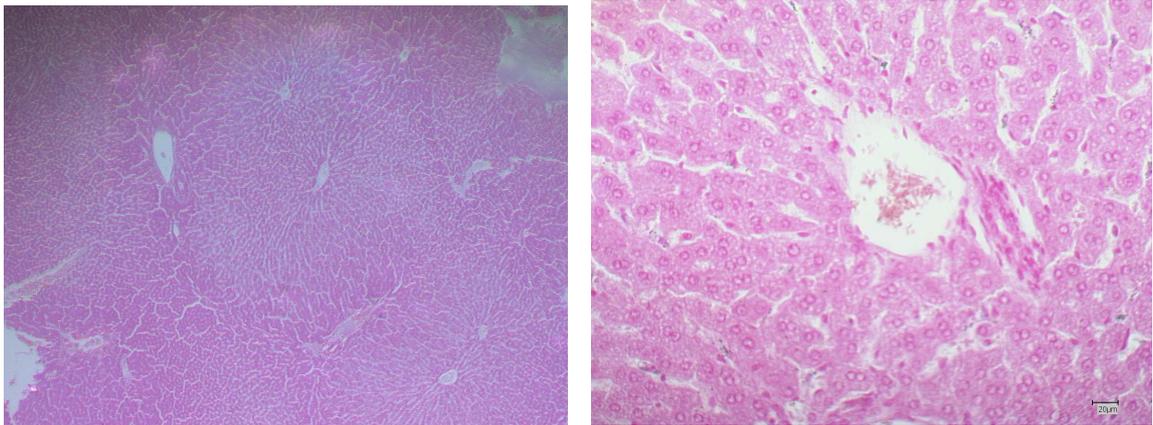


Abb. 31a & b: Leber des unbehandelten Kaninchens 608057 als Negativkontrolle (Abb. 31a: 5er-Objektiv; Abb. 31b: 25er-Objektiv; beide Fe-Färbung)

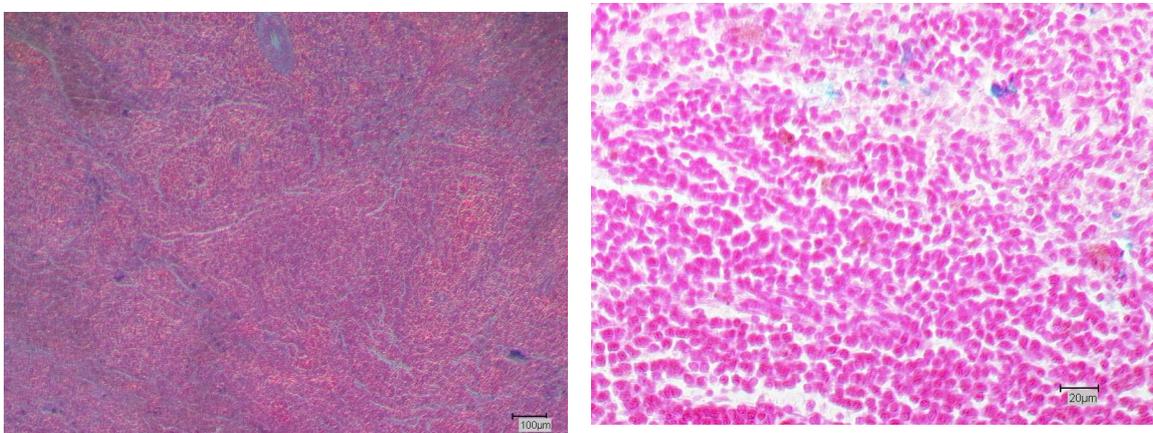


Abb. 32a & b: Milz des unbehandelten Kaninchens 608057 als Negativkontrolle (Abb. 32a: 5er-Objektiv; Abb. 32b: 25er-Objektiv; beide Fe-Färbung)

4 Diskussion

4.1 Diskussion der In-Vitro-Methodik

4.1.1 Gefäßmodell & Versuchsaufbau

Für die In-Vitro-Versuche wird ein Gefäßmodell verwendet, an dem die Applikation der Mikropartikel und die Befüllung an unterschiedlichen Aneurysmen untersucht werden können. Physiologische Reaktionen wie etwa Thrombosierungsvorgänge können mit diesem Modell allerdings nicht nachgestellt werden.

Eine der Stärken des Gefäßmodells ist die genaue, maßstabsgetreue Nachbildung des Circulus arteriosus Willisii mit den an klassischen Stellen lokalisierten und unterschiedlich konfigurierten Aneurysmen (siehe Abb. 8). Dadurch lassen sich Untersuchungen an zerebralen Aneurysmen unter Berücksichtigung unterschiedlicher Geometrien und fluidodynamischer Situationen simulieren.

Von Vorteil ist auch, dass sowohl das Modell als auch das Schlauchsystem zur Pumpe aus transparentem Material gefertigt sind, so dass die Versuche ohne Durchleuchtung und belastende Strahlung durchgeführt werden können. Außerdem können Rückstände des braunen Magseals in Modell und Schlauchsystem ab einer sehr geringen Menge makroskopisch erfasst werden.

Für eine Befüllung des Aneurysmas mit dem Magseal müssen die magnetischen Kräfte des extrakorporalen Magnetfeldes die Strömungskräfte übertreffen. Die Strömungsverhältnisse und -kräfte in dem Gefäßmodell sind jedoch mit denen im Circulus arteriosus Willisii nur bedingt vergleichbar. Daher sollen die fluidodynamischen Bedingungen im Modell den hämodynamischen Verhältnissen im menschlichen Circulus arteriosus Willisii an dieser Stelle gegenübergestellt werden.

Eine Strömung kann laminar oder turbulent sein. Das Maß hierfür ist die dimensionslose Reynold'sche Zahl Re . Biomechanische Beschreibungen verwenden für Modellvorstellungen oft das Bild einer laminaren und gleichmäßigen Rohrströmung für den Blutfluss in Arterien. Folgende Formel beschreibt die Zusammenhänge:

$$Re = v \times r \times \rho / \nu$$

Hierbei steht v für die Strömungsgeschwindigkeit; r für den Radius in einem idealen, kreisrunden Rohr; ρ für die Massendichte des strömenden Fluids und ν für die Viskosität des Fluids.

Die einzelnen Faktoren für die Strömungseigenschaften können für das Gefäßmodell den Bedingungen im menschlichen Körper gegenübergestellt werden:

- Die gewählten Durchmesser und Maße im Modell sind dem humanen Circulus arteriosus Willisii sehr ähnlich. Somit sind die jeweiligen Radien r der Gefäße für das Gefäßmodell ähnlich denen im menschlichen Circulus arteriosus Willisii gewählt.

Die Beschaffenheit der Gefäßwände differiert jedoch sehr. Es handelt sich weder im Modell, wo sie aus Silikon gefertigt sind, noch in vivo um ideale starre Rohre, wie in der Formel vorausgesetzt wird. Die Qualitäten der beiden Gefäßwände sind jedoch in unterschiedlichem Ausmaß elastisch. In dem Gefäßmodell sind die Oberflächen ebenmäßiger und glatter gefertigt als bei menschlichen Arterien, wo sich insbesondere durch Arteriosklerose die Gefäßwandbeschaffenheit stark verhärten und inhomogenisieren kann.

- Für das Fluid wird im Modellversuch Wasser statt Blut verwendet. Somit unterscheiden sich sowohl die Viskosität ν als auch die Massendichte ρ des Fluids. Wasser ist ein Newtonsches Fluid, wohingegen Blut mit seinen korpuskulären Anteilen eine nicht-newtonsche Flüssigkeit darstellt. Eine nicht-newtonsche Flüssigkeit ist im Gegensatz zu einem Newtonschem Fluid dadurch gekennzeichnet, dass ihre Viskosität bei sich ändernden Scherkräften nicht konstant bleibt. Die Temperatur hat ebenfalls einen Einfluss auf die Viskosität des Fluids und ist bei den Versuchen deutlich geringer als Körpertemperatur.
- Die mittlere Strömungsgeschwindigkeit v mittel ist definiert als Volumenstrom Q pro Querschnittsfläche A . Der Volumenstrom Q stellt die bewegte Menge dV einer Flüssigkeit dar, die in einer definierten Zeit dt transportiert wird. Es gilt:

$$Q = dV / dt$$

$$v \text{ mittel} = Q / A$$

Die durchschnittliche Pumpleistung des Herzens bei einem erwachsenen Mann beträgt in Ruhe etwa 5 l/min, wovon etwa 20 % durch das Gehirn fließen. Der Blutfluss durch das Gehirn entspricht in Ruhe demzufolge grob geschätzt einem Volumenstrom von 1 l/min. Die verwendete Pumpe „T-Pump“ hat eine Pumpleistung von 0,6-0,9 l/min., die das Gefäßmodell passieren. Beachtet werden muss, dass es sich bei einem Blutgefäßnetz um eine Art Röhrensystem

handelt, wodurch die Fläche A sich aus den Querschnittsflächen aller parallelen Gefäße zusammensetzt, durch die der Volumenstrom gleichzeitig fließt. Das Gefäßmodell stellt lediglich eine Darstellung des Circulus arteriosus Willisii und nicht des gesamten zerebralen Gefäßnetzes dar.

Ein großer Unterschied zwischen den Strömungsverhältnissen im Gefäßmodell und denen im zerebralen Gefäßsystem besteht des weiteren darin, dass im menschlichen Körper eine pulsatile Strömung vorliegt. Die für die Versuche verwendete Pumpe schafft eine gleichmäßige Strömung.

Im Körper liegt auf Grund der puffernden Windkesselfunktion an sich dennoch eine laminare Strömung vor, in der Aorta von etwa 750 Re. Als insgesamt turbulent und nicht mehr laminar gilt eine Rohrströmung ab etwa 1100 Re, wobei aber auch bei kleinerem Re schon lokalisiert Turbulenzen induziert werden können (Harten 2007). Dies geschieht im menschlichen Kreislauf vor allem an lokalen Gegebenheiten wie hinter Stenosen, in großen Arterien, an Herzklappenprothesen und an Arterienverzweigungspunkten. An diesen Aufteilungspunkten hängt der Grad der Induktion von Turbulenzen jedoch sehr vom individuellen Verzweigungswinkel ab.

Die Versuche am Gefäßsystem sind auch aus einem ganz anderen Grund nur begrenzt auf eine mögliche Anwendung beim Menschen übertragbar. Im Gefäßmodell wie auch bei den mit dem Magseal behandelten Aneurysmen der Tiermodelle kann der Magnet in minimalem Abstand zum Aneurysma positioniert werden.

Es besteht beim Menschen das Problem der Erreichbarkeit tieferliegender Gewebe und Strukturen mit einer dort ausreichend hohen magnetischen Flussdichte und Gradienten bei extrakorporaler Positionierung eines Magnetfeldes.

4.1.2 Rückgewinnungsmethode und Ergebnisse der Vorversuche

Für die Durchführung der In-Vitro-Versuche ist zunächst die Entwicklung einer Methodik zur Rückgewinnung der Magsealpartikel zu Quantifizierungszwecken notwendig. Hierfür werden die beiden Partikeleigenschaften der Magnetisierbarkeit und der Sedimentationsneigung für die Rückgewinnungsmethodik ausgenutzt. Das letztendlich entwickelte Verfahren ist in 2.2.3.3 ausführlich beschrieben, worauf an dieser Stelle verwiesen sein soll.

Um die Rückgewinnungsmethodik auszutesten, zu verbessern und letztendlich auch zu standardisieren, werden einige Vorversuche durchgeführt.

Bei der ersten Vorversuchsreihe werden jeweils unterschiedliche Partikelmengen in Analogie zum späteren Versuchsablauf mit einem Mikrokatheter in das Gefäßmodell appliziert und über den abführenden Schenkel in einem Auffangbehälter gesammelt.

Es zeigt sich nach dem angewandten Verfahren zunächst nur eine Rückgewinnung von 57,2 % der eingesetzten Mikropartikel. Durch Übungseffekte und dem Ausmerzen von Fehlerquellen kann bereits beim 6. Vorversuch eine Rückgewinnung von 92,9 % erreicht werden. Die Entwicklung der relativen Rückgewinnungswerte im Verlauf ist in Abb. 34 dargestellt.

Da beim Einspritzvorgang makroskopisch sichtbare Reste in der Spritze und in den Reagenzgläsern zurückbleiben, kann anhand der durchgeführten ersten Vorversuche nicht zuverlässig gesagt werden, wie effizient die reine Rückgewinnung aus dem Auffanggefäß ist, wie unter 2.2.3.3 beschrieben. Daher werden einige Vorversuche zur Differenzierung durchgeführt. Eine abgewogene Menge Partikel wird in einem der Auffanggefäße ohne den Einsatz von Spritzen oder Sonstigem suspendiert und 24 h später aus diesem Gefäß nach 2.2.3.3 zurückgewonnen. Es werden bei den 4 Versuchswiederholungen Werte bei der Rückgewinnung von 90,2 %, 96,9 %, 96,3 % und 100,0 % erzielt (siehe Abb. 35).

Es kann anhand der Vorversuche davon ausgegangen werden, dass ein Teil der bei den Versuchen nicht zurückgewonnenen Partikel im Spritzen- und Gefäßsystem verbleibt, was allerdings auch makroskopisch sichtbar ist.

Für die Versuche 1,2 und 4-7 am Basilariskopfaneurysma wird jeweils eine Menge von 150 mg Magseal eingesetzt. Die Mittelwerte der insgesamt rückgewonnenen Partikelmengen liegen hierbei allesamt zwischen dem Minimum von 90,0 +/- 2,3 % und dem Maximum von 96,7 +/- 1,7 %.

Für die Versuche 8-10 am Mediaaneurysma werden bei einer eingesetzten Menge von nur 50 mg Rückgewinnungswerte von 85,6 +/- 3,4 %; 88,0 +/- 4,6 % und 92,4 +/- 2,4 % erzielt.

Es handelt sich hierbei um die Summe aus der im Aneurysma gehaltenen und aus der das Aneurysma passierten Magsealmenge. Das Gefäßmodell wird im Anschluss an einen Versuch ausreichend lange ausgespült. Auch sehr kleine Rückstände sind in dem transparenten Gefäßmodell makroskopisch gut sichtbar.

Es kann also zusammenfassend davon ausgegangen werden, dass das, was sich einmal im Gefäßmodell oder speziell auch im Aneurysma befindet, mit geringen Verlusten zurückgewonnen werden kann. Da bereits beim Einspritzvorgang eine gewisse Menge Magseal als Rest in der Spritze verloren geht, folgt daraus, dass der ermittelte Wert für

die in dem Aneurysma gehaltenen Mikropartikel noch näher an dem tatsächlichen Wert liegt, als die bereits ausreichend hohe Rückgewinnungsquote vermittelt. Das Verfahren wird zudem durchgängig nach einem standardisierten Protokoll und stets von der gleichen Person durchgeführt, so dass die Ergebnisse unter gleichen Bedingungen generiert werden.

4.2 Diskussion des Kaninchenmodells

Bei dem verwendeten Aneurysmamodell handelt es sich um das von Krings et al. modifizierte Kaninchenmodell nach Altes (Altes et al., 2000; Krings et al., 2003).

Dieses Modell ist gut geeignet zur Erforschung der endovaskulären Therapie zerebraler Aneurysmen und kam zu diesem Zweck schon in einigen Studien zum Einsatz (Hans et al., 2003; Hans et al., 2005, Krings et al., 2005).

Die mit Elastase induzierten Aneurysmen am Stumpf der rechten A. carotis com. sind in ihrer anatomischen Konfiguration und in ihren histologischen Merkmalen den sakkulären Aneurysmen menschlicher Hirnbasisarterien vergleichbar (Krings et al., 2003).

Es wird für dieses Aneurysmamodell eine arterielle Gefäßwand gewählt, wodurch die morphologischen und histologischen Gegebenheiten humanener Aneurysmen realistisch nachgeahmt werden (Abbruzo et al., 1998). Außerdem ist der Truncus brachiocephalicus des Kaninchens mit einem Durchmesser von 2-4 mm dem Kaliber menschlicher Hirnbasisarterien vergleichbar (Kallmes et al., 1999).

Im Gegensatz zu anderen Tiermodellen mit induzierten Seitwandaneurysmen kommt dieses Kaninchenmodell der hämodynamischen Situation menschlicher Bifurkationsaneurysmen deutlich näher. Seitwandaneurysmen weisen nicht die Druck- und Scherkräfte auf, wie sie normalerweise am Aneurysmahals von Bifurkationsaneurysmen entstehen (Kallmes et al., 1999).

Da eine sehr gute Kollateralisierung durch die kontralaterale A. carotis com. besteht, treten nach der für die Aneurysmainduktion notwendigen Ligatur der rechten A. carotis com. auch keine neurologischen Ausfälle beim Kaninchenmodell auf (Kallmes et al. 1999).

Auch die Blutdruckwerte der Versuchstiere sind den physiologischen humanen Werten sehr ähnlich. Beim Kaninchen nimmt der Blutdruck Werte von systolisch 90-130 mm Hg und diastolisch von 80-90 mm Hg an (Manning et al., 1994).

Für den Einsatz dieses Modell spricht auch, dass Kaninchen ein ähnliches Blutgerinnungs- und Fibrinolyse-System wie der Mensch aufweisen (Heilman et al., 1992). Die Gerinnung und Fibrinbildung sind beim Kaninchen zwar aktiver, jedoch wird dies durch eine ebenfalls aktivere Fibrinolyse kompensiert. Die Ähnlichkeit ist jedoch so groß, dass Kaninchen als Versuchstiere für solche Studien herangezogen werden, in denen Aspekte des Koagulations- und Fibrinolyseverhaltens untersucht werden (Ahuja et al., 1993; Bednar et al., 1990; Kwan et al., 1993).

Für eine volle Übertragbarkeit der durch die Magsealanwendung erzielten Ergebnisse auf die Anwendung am Menschen bestehen allerdings auch für dieses Aneurysma-Modell Grenzen.

Obwohl es sich bei diesem Modell um eine arterielle Gefäßwand handelt, bestehen noch feine, aber für die Magsealanwendung durchaus relevante Unterschiede. So ist der histologische Aufbau intra- und extrakranieller Gefäße verschieden. In diesem Zusammenhang ist insbesondere die Blut-Hirn-Schranke zu erwähnen, die maßgeblichen Einfluss darauf hat, ob die Partikel in die Gefäßwand oder in das umliegende Gewebe penetrieren. In dieser Arbeit kann eine Penetration der Magsealpartikel aus dem Aneurysmalumen in eine extrakranielle Aneurysmawand an dem Kaninchenmodell gezeigt werden. Es finden sich Magsealpartikel in perivaskulären Fremdkörpergranulomen (siehe Abb. 23b & 25). Bei einem Einsatz der Partikel an zerebralen Aneurysmen wäre eine solche Penetration auf Grund des Vorhandenseins der Blut-Hirn-Schranke weniger wahrscheinlich. Somit ist auch davon auszugehen, dass es in einem geringeren Ausmaß zu einer Bildung von perivaskulären Fremdkörpergranulomen bei einem Einsatz des Magseals in intrakraniellen Gefäßen käme.

Des Weiteren unterscheidet sich aber auch das umgebende Gewebe voneinander. Die menschlichen zerebralen Aneurysmen sind in der Regel eingebettet in den Subarachnoidalraum, wohingegen die Aneurysmen der Kaninchenmodelle am Truncus brachiocephalicus umgeben sind von Bindegewebe.

Es sollte auch Beachtung finden, dass der weitere Gefäß- und Strömungsverlauf bei dem Aneurysma im Tiermodell von dem weiteren arteriellen Flussverlauf eines zerebralen Aneurysmas abweicht. Das Aneurysma im Tiermodell stellt einen Blindsack der rechten A. carotis com. dar, nach dem der weitere arterielle Hauptstrom, trotz Abgang der rechten A. vertebralis, über den Truncus brachiocephalicus in den rechten Vorderlauf des Tieres führt. Bei einem humanen intrakraniellen Aneurysma verläuft der arterielle Hauptstrom in der Folge weiter nach intrazerebral. Dieser Aspekt sollte bei der

Beurteilung, ob es als Folge der Magesal-Therapie durch agglomerierte Mikropartikel zu thromboembolischen Ereignissen kommt, berücksichtigt werden. Es ist sehr fraglich, ob ein kleines thromboembolisches Ereignis im Gewebe des rechten Vorderlaufes des Versuchstieres klinisch so deutlich in Erscheinung tritt wie eine vergleichbar große ischämische Schädigung an einer sensiblen Stelle im menschlichen Hirnparenchym.

Der wichtigste Grund, weshalb die Ergebnisse aus den Kaninchenversuchen nur eine begrenzte Übertragbarkeit für eine Anwendung am Menschen aufweisen, ist jedoch in der geringen Körpergröße der Versuchstiere begründet. Das Aneurysma im Kaninchenmodell liegt sehr viel oberflächlicher und besser erreichbar, als dies bei einem menschlichen intrakraniellen Aneurysma in der Regel der Fall ist. Somit kann durch ein extrakorporales Magnetfeld eine Wirkung in dem sich nahe befindenden Aneurysma erzielt werden. Es bestehen jedoch Schwierigkeiten in der Erhöhung des Abstandes von kleinen Tiermodellen zu den größeren Distanzen zwischen dem Zielgebiet und dem Magneten, wie dies bei größeren Tieren und beim Menschen der Fall ist. Die erhältlichen Magnetfelder sind nicht stark genug. Der Weg von Tier- zu Menschenversuchen ist somit, ähnlich wie bei der Anwendung des Magnetic drug targeting von Lübbe et al. vorbeschrieben, nicht geradewegs realisierbar (Lübbe et al., 1999).

Als eindeutiger Nachteil des Kaninchenmodells ist die recht hohe Mortalitäts- und Ausfallrate der Versuchstiere zu sehen, die insbesondere durch Intubationsschwierigkeiten und Komplikationen wie etwa einer Trachealnekrose zu Stande kommen. Auch in dieser Studie verstirbt eins der drei Versuchstiere an einem Larynxödem in der Folge von Intubationsschwierigkeiten.

4.3 Diskussion der In-Vitro-Ergebnisse

4.3.1 Distante Applikation über unterschiedliche Gefäße

Bei den Versuchen 1 und 2 am Basilariskopfaneurysma ist zunächst untersucht worden, ob auch über eine distante Applikation des Magesals mit Hilfe eines Magneten eine suffiziente Befüllung des Aneurysmas mit den Mikropartikeln erreicht werden kann. Weiter ist untersucht worden, ob sich das Befüllungsergebnis in Abhängigkeit von der Wahl des zuführenden Gefäßes unterscheidet. Es ist zum einen distal über die A. carotis int. (Versuch 1) und zum anderen über die A. vertebralis (Versuch 2) appliziert worden.

Durch eine distante Applikation verteilen sich die Partikel auf der Wegstrecke bis zum Aneurysma stärker in dem strömenden Fluid, als sie es bei einer nahen Applikation am Aneurysma tun würden. Die A. vertebralis führt hierbei direkt auf das Basilariskopfaneurysma zu. Mit der A. carotis int. ist allerdings ein zuführendes Gefäß gewählt worden, welches sich vor dem Aneurysma in weitere Gefäße aufteilt und nur über die A. com. post. mit dem Basilariskopfaneurysma in Verbindung steht. Dadurch sinkt die Konzentration der Partikelmenge ab, welche das Basilariskopfaneurysma passiert. Es kommt also zu einer Verdünnung der applizierten Partikel im Fluid.

Die Distanz der Applikationsstelle des Magseals von dem Aneurysma ist bei beiden Versuchen mit 10 cm gleich gewählt. Der Abstand von dem Basilariskopfaneurysma zum Magneten beträgt 0 cm, was einer maximalen Magnetflussdichte von 400 mT und einem Feldgradienten von 0,025 T/mm am Aneurysmadom entspricht

Bei einer Applikation über die A. carotis int. werden 19 +/- 8,41 mg (Median 16 mg) des Magseals im Aneurysma gehalten, wohingegen bei einer Applikation über die A. vertebralis ein Mittelwert von 24 +/- 5,4 mg (Median 24 mg) erreicht wird.

Die Ergebnisse unterscheiden sich statistisch nicht signifikant voneinander ($p=0,35$), es lässt sich jedoch ein Trend erkennen. Es wird vermutet, dass bei einer ausreichend großen Zahl an Versuchswiederholungen ein signifikantes Ergebnis erzielt wird, es handelt es demnach vermutlich um einen Fehler 2. Art. Die Standardabweichung bei der Applikation über die A. carotis int. ist größer als die Standardabweichung bei der Applikation über die A. vertebralis. Dies ist u.a auf den Umstand zurückzuführen, dass bei Versuch 1.1 eine akzidentell eingespritzte Luftblase die Befüllung des Aneurysmas störte.

Es gibt die hypothetische Überlegung, dass in ferner Zukunft ein Verfahren denkbar sein könnte, bei welchem Mikropartikel ohne die Notwendigkeit eines Katheters wie eine „Impfung“ peripher intravaskulär injiziert werden und nur anhand eines extrakorporalen Magnetfeldes in einem zerebralen Aneurysma konzentriert werden. Bei Aufteilungen des Blutflusses durch Gefäßaufzweigungen nach der Partikelapplikation wird eine sterische Suspension statistischen Gesetzmäßigkeiten entsprechend verteilt. Durch diesen Verdünnungseffekt sinkt die Konzentration der im strömenden Fluid enthaltenen suspendierten Partikel. Bei einer im Verhältnis zum zerebralen Aneurysma sehr distanten peripheren Applikation käme es bei einer sterischen Partikelsuspension in starkem Ausmaß zu Verteilungsprozessen und Konzentrationsminderungen. Es müsste eine recht lange Expositionszeit gegenüber einem Magnetfeld in Kauf genommen und eine erheblich höhere Partikelmenge eingesetzt werden, um durch peripheres, sehr

distantes Applizieren und lange zirkulierende Partikel eine ausreichende Partikelanreicherung in einem Aneurysma zu erreichen. Es stellt sich die Frage, ob eine solche Variante patientenschonender ist als der Einsatz eines Mikrokatheters.

Das größte Problem stellt hierbei jedoch zum jetzigen Zeitpunkt die begrenzte Partikellaufzeit im Körper durch die Reaktionen des RHS dar. Die sich auf dem derzeitigen Entwicklungsstand befindenden Partikel reichern sich nach relativ kurzer Zeit im RHS insbesondere von Leber und Milz an. Somit kann nicht davon ausgegangen werden kann, dass die Partikel in ausreichender Zeit und Menge zirkulieren und eine suffiziente Anreicherung auf diese Weise überhaupt möglich ist.

Es könnte allerdings geprüft werden, ob eine stereotaktische Führung der magnetischen Mikropartikel an Stelle des Einsatzes eines Mikrokatheters möglich wäre.

4.3.2 Einfluss der Position der Katheterspitze

Im Gegensatz zur distanten Applikation bei den Versuchen 1 und 2 wird das Magseal bei den Versuchen 3 und 4 in unmittelbarer Nähe zum Basilariskopfaneurysma appliziert. Bei Versuch 3 wird die Katheterspitze tief im Aneurysma positioniert und bei Versuch 4 befindet sie sich um etwa 1 cm zurück gezogen am Aneurysmahals. Die Position der Katheterspitze unterscheidet sich hierbei nur um 1 cm. Als dritter Versuch mit differierender Katheterposition lässt sich der Versuch 2 mit der distanten Applikation im Abstand von etwa 10 cm über die A. vertebralis zum Vergleich heranziehen. Bei allen drei Versuchen unterscheidet sich die Versuchsanordnung lediglich in der Position der Katheterspitze.

Wie bereits diskutiert, wird bei einer distanten Applikation im Abstand von 10 cm über die A. vertebralis eine mittlere Menge Magseal von 24 +/- 5,4 mg im Aneurysma erreicht. Bei Versuch 3 beträgt der Mittelwert der im Aneurysma zurück gehaltenen Partikelmenge 5 +/- 1,22 mg (Median 4,5 mg). Dementgegen beträgt der Mittelwert von Versuch 4 bei einer Applikation am Aneurysmahals 30,6 +/- 14,4 mg (Median 30 mg). Die distante Applikation über die A. vertebralis als direktes zuführendes Gefäß unterscheidet sich statistisch nicht signifikant von der Applikation am Aneurysmahals ($p=0,42$). Jedoch unterscheiden sich diese beiden Applikationsformen statistisch signifikant von Versuch 3 mit der Katheterspitze im Aneurysma und einem Mittelwert von 5 +/- 1,2 mg ($p=0,00$ und $p=0,02$).

Bei Versuch 3 kann beobachtet werden, dass der Volumenstrom des Katheters das Magseal regelrecht wieder aus dem Aneurysma herausspült. Durch das direkte Einspritzen in das Aneurysma entstehen in diesem Turbulenzen, wodurch es lokal zu stärkeren Strömungskräften kommt. Die Mikropartikel sammeln sich durch das Magnet-

feld zurückgehalten jedoch nur im Aneurysma, wenn die magnetischen Kräfte die Strömungskräfte übertreffen.

Bei Versuch 4 können die lokalen Turbulenzen im Aneurysma durch die Positionierung der Katheterspitze am Aneurysmahals reduziert werden. Dies äußert sich in einer ordentlichen Aneurysmafüllung von $30,6 \pm 14,4$ mg. Die vergleichsweise große Standardabweichung ist u.a auf das akzidentelle Einspritzen einer Luftblase bei V5.3 und einer in Folge dessen geringeren Aneurysmafüllung zurückzuführen. Auch hier scheinen lokale Turbulenzen im und um das Aneurysma eine Rolle zu spielen. Es kann hierbei sogar beobachtet werden, dass bereits in dem Aneurysma angesammeltes Magseal wieder aus diesem herausgespült wird. Beispiele hierfür sind V1.1, V5.3, V6.2. Die Versuche, bei denen eine Luftblase als starker Störfaktor auftritt, werden bewusst in die Berechnung des arithmetischen Mittelwertes mit einbezogen. Es kann schließlich auch bei anderen Versuchen durch makroskopisch nicht so deutliche Störfaktoren zu Turbulenzen in der Strömung gekommen sein, so dass durch eine Herausnahme der Versuche mit Luftblasenfaktor eine Verzerrung der Ergebnisse entstehen könnte.

Es zeigt sich jedoch abermals der Zusammenhang zwischen Strömungsverhältnissen, Magnetflussdichte, magnetischem Feldgradient und der magnetischen Suszeptibilität der Partikel.

Bei weiter distanter Applikation über die A. vertebralis wie bei Versuch 2 ist die im Aneurysma gesammelte Magsealmenge zwar geringer, unterscheidet sich aber statistisch nicht signifikant von dem Mittelwert bei Versuch 4. Es ist möglich, dass bei einer ausreichend großen Fallzahl ein signifikanter Unterschied gezeigt werden kann, da eine Tendenz erkennbar ist. Ein solcher Unterschied könnte an der etwas anderen Verteilung der Partikel im Fluid bei der distanten Applikation liegen. Es passiert jedoch die gleiche Menge Magseal das Aneurysma wie bei den beiden Nahapplikationen.

Auch bei den In-Vivo-Versuchen am Kaninchenmodell ist beobachtet worden, dass durch langsames, sehr vorsichtiges Einspritzen eine bessere Befüllung der Aneurysmen erreicht werden kann. Auch dies ist auf eine Reduktion der lokalen Strömungsgeschwindigkeit und somit eine Verringerung von Turbulenzen zurückzuführen.

4.3.3 Magnetische Steuerbarkeit

Sowohl am Basilariskopfanneurysma (Versuche 5,6 & 7) als auch am Mediaaneurysma (Versuche 8, 9 & 10) ist der Einfluss der Magnetflussdichte und des Feldgradienten auf die Aneurysmafüllung mit dem Magseal untersucht worden. Der Abstand zwischen Magnet und Aneurysmadom ist hierbei schrittweise vergrößert worden (0 - 0,8 - 1,6

cm), wodurch die Magnetflussdichte und der Feldgradient sich verringern (entsprechend 400 mT, 0,025 T/mm – 200 mT, 0,013 T/mm – 100mT, 0,009 T/mm).

Bei Versuch 5 beträgt die bei einer Flussdichte von 400 mT und einem Gradienten von 0,025 T/mm im Basilariskopfaneurysma verbliebene Partikelmenge 30,6 +/- 14,4 mg. Unter dem Einfluss von 200 mT und 0,013 T/mm liegt der Mittelwert bei 29,4 +/- 9,5 mg und bei 100 mT und 0,009 T/mm nur noch bei 7,2 +/- 1,9 mg. Die Mittelwerte der Aneurysmafüllung bei 400 mT und 200 mT zeigen keine statistisch signifikante Abnahme ($p=0,89$). Werden jedoch die Magnetflussdichte auf 100 mT und der Feldgradient weiter auf 0,009 T/mm abgesenkt, so zeigt sich ein sehr signifikanter Unterschied zu den Mittelwerten der Versuche 5 und 6 ($p=0,01$; $p=0,00$).

Die Ergebnisse zur Aneurysmafüllung in Abhängigkeit von Magnetflussdichte und Feldgradient am Basilariskopfaneurysma decken sich mit den am Mediaaneurysma erzielten Ergebnissen.

Da es sich bei dem Mediaaneurysma um ein erheblich kleineres Aneurysma handelt, sind die Mengen, der im Aneurysma zurück gehaltenen Partikel, insgesamt deutlich kleiner als beim größeren Basilariskopfaneurysma. Bei Versuch 8 betragen die Magnetflussdichte am Aneurysmadom 400 mT und der Feldgradient 0,025 T/mm. Der Mittelwert des im Aneurysma gehaltenen Magesals liegt bei 13,6 mg +/- 2,24 mg, das Aneurysma ist übervoll. Bei Versuch 9 beträgt die Menge im Aneurysma bei 200 mT und 0,013 T/mm 11,4 +/- 2,42 mg, wobei das Aneurysma so optimal gefüllt ist. Bei Versuch 10 beträgt die Magesalmenge bei 100 mT und 0,009 T/mm nur noch 4,8 +/- 2,4 mg. Auch hier zeigt sich von 400 mT zu 200 mT mit den entsprechenden Gradienten eine statistisch nicht signifikante Abnahme der Füllung ($p=0,22$). Bei der Stufe von 200 mT zu 100 mT und den dazugehörigen Gradienten zeigt sich eine sehr signifikante Abnahme der Aneurysmafüllung ($p= 0,00$).

Es hat sich gezeigt, dass für die in dem Gefäßmodell bestehenden Strömungsverhältnisse eine Magnetflussdichte von mindestens 200mT mit einem Gradienten von 0,013 T/mm am Aneurysmadom erforderlich ist, um die Aneurysmen teilweise wie das Basilariskopfaneurysma oder auch ganz wie das Mediaaneurysma zu befüllen.

Dies deckt sich mit den Angaben, dass für die meisten auf Magnetit basierenden Carrier eine Flussdichte von 0,2 T notwendig ist (Voltairas et al., 2002).

Das Basilariskopfaneurysma ist 7,2 mm lang. Bei Versuch 5 beträgt die Flussdichte 400 mT und der Feldgradient 0,025 T/mm am Aneurysmadom und liegt an der Aneurysmabasis dem Abstand nach etwa bei 200 mT und 0,013 T/mm. An der Aneurysmabasis ist die Strömung beim Basilariskopfaneurysma zu stark für eine Flussdichte von

200 mT, wohingegen näher am Aneurysmadom 200 mT und 0,013 T/mm bei Versuch 9 ausreichen. Deshalb ist das Aneurysma bei allen Versuchsanordnungen stets nur etwa halb gefüllt. Im Gegensatz dazu ist das Mediaaneurysma bei Versuch 8 bei 400 mT und 0,025 T/mm am Aneurysmadom zu stark gefüllt. Es kann somit gezeigt werden, dass mit den Magnetkräften der Befüllungsgrad des Aneurysmas gesteuert werden kann und die magnetischen Kräfte einen Gegenspieler zu den lokalen Strömungskräften darstellt. Somit ist eine optimale Anpassung der Magnetflussdichte und des Feldgradienten an die Strömungssituation erforderlich, um das Aneurysma passend zu verschließen.

Es muss allerdings bei allen Ergebnissen beachtet werden, dass es bei den durchgeführten Versuchen mitunter auch zu Agglomeratbildungen gekommen sein könnte und die erzielten Werte daher nur als relative, grundsätzliche und nicht absolute Ergebnisse betrachtet werden sollten.

4.3.4 Vergleich zweier unterschiedlicher Aneurysmen

Eine wichtige Fragestellung ist, ob dieser untersuchte Therapieansatz einen potenziellen Vorteil für solche Aneurysmen bedeuten könnte, die für ein Coiling ungünstig sind. In diesem Zusammenhang geht es insbesondere um breitbasige Aneurysmen und Mediaaneurysmen, an deren Hals oft kleine Gefäße entspringen. Es werden daher für die Versuche zwei entsprechende Aneurysmen innerhalb des Gefäßmodells gewählt. Bei dem einen handelt es sich um das breitbasige, relativ große Basilariskopfaneurysma und bei dem anderen um das schmalbasige, deutlich kleinere Mediaaneurysma auf der rechten Seite (siehe Abb. 8). Das Basilariskopfaneurysma ist 7,2 x 6,9 mm groß und weist einen Halsdurchmesser von 7,5 mm auf. Das Mediaaneurysma misst 5,2 x 2,8 mm und der Halsdurchmesser beträgt 2,2 mm.

Auf Grund der unterschiedlichen Größenverhältnisse wird die zu applizierende Menge beim Mediaaneurysma auf 50 mg und beim Basilariskopfaneurysma auf 150 mg festgelegt.

Die beiden Aneurysmen befinden sich in unterschiedlicher anatomischer und fluidodynamischer Lage (siehe Abb. 8).

Das Basilariskopfaneurysma liegt in einer zentraleren Position und ist einer deutlich turbulenteren Strömungssituation mit einem höheren Scherrstress als das Mediaaneurysma ausgesetzt. Der Gesamtquerschnitt ist in Bezug auf das fluidodynamische System relativ klein, wodurch die Strömungsgeschwindigkeit im Trägergefäß vergleichsweise große Werte annimmt. Auf Grund des größeren Durchmessers des Trägergefäßes ist auch der Volumenstrom größer als beim Mediaaneurysma und durch den breiten Aneurysmahals reicht die Strömung weit in das Aneurysmalumen hinein.

Ein weiterer Unterschied ist, dass innerhalb des Gefäßmodells weniger kleine Gefäße um das Basilariskopfaneurysma herum dargestellt sind.

Das Trägergefäß des Mediaaneurysmas weist einen geringeren Durchmesser als die A. basilaris auf. Es liegt auf Grund des größeren Gesamtquerschnitts bezogen auf das gesamte Gefäßsystem eine niedrigere Strömungsgeschwindigkeit vor. Auch der Volumenstrom ist in dem dünneren Gefäß geringer. Das Mediaaneurysma ist somit geringeren Strömungskräften ausgesetzt.

Es besteht ein akuter Abgangswinkel vom Trägergefäß und das Aneurysma ist sehr schmalbasig. Um das Aneurysma herum sind in dem Modell zahlreiche kleine Gefäße dargestellt.

Bei beiden Aneurysmen gelingt eine Befüllung mit dem Magseal in Abhängigkeit von der Magnetflussdichte und dem Feldgradienten. Beim Basilariskopfaneurysma gelingt jedoch kein vollständiger Verschluss mit dem zur Verfügung stehenden Magneten, es ist bei allen Anordnungen maximal bis etwa zur Hälfte gefüllt. Dies ist auf die turbulenteren Strömungssituation am Basilariskopfaneurysma im Gegensatz zur fluidodynamisch ruhigeren Lage des Mediaaneurysmas zurückzuführen.

Beim Mediaaneurysma gelingt bei 200 mT und 0,013 T ein vollständiger, optimaler Verschluss. Bei 400 mT und 0,025 T/mm ist das Aneurysma jedoch übervoll, so dass es zu einer leichten Einengung des Trägergefäßes kommt (siehe Abb. 15). Die Unterschiede in der Befüllung der beiden Aneurysmen sind zum einen auf die Strömungssituation im Trägergefäß zurückzuführen und auf die lokale Strömung im Aneurysma, bedingt durch die verschiedenartige Konfiguration. Es kann beobachtet werden, dass das Magseal sich in kleinen Gefäßen innerhalb des induzierten Magnetfeldes anlagert und deren Lumen verengt. Es zeigt sich, dass es durchaus zu einer Einengung kleinerer Gefäße durch sich ablagerndes Magseal kommen kann, wenn die wirkenden Magnetkräfte die Strömungskräfte übersteigen (siehe Abb. 16). Dieser Aspekt darf bezüglich möglicher apoplektiformer interventioneller Ereignisse nicht unberücksichtigt bleiben.

Eine Versuchsdurchführung gliedert sich in 5 Minuten Applikationsphase, dann 10 Minuten Erhaltungsphase der Partikel im Aneurysma durch Belassen des Magneten an seiner Position und anschließend 5 Minuten Abtriebsphase nach Entfernen des Magneten. Auch im Abtrieb unterscheiden sich die beiden Aneurysmen deutlich. Beim Basilariskopfaneurysma dauert es bei den Versuchen 1,2 und 4-7 jeweils 20-90 s, bis das Aneurysma wieder völlig frei von Magseal ist.

Im Gegensatz dazu ist das Mediaaneurysma nach den angesetzten 5 min. Entleerungsphase noch immer gut mit Mageseal gefüllt, so dass das Aneurysma des Protokolls der Versuchsdurchführung wegen, mit manueller Hilfe entleert wird. Nach den Beobachtungen kann hochgerechnet werden, dass die Entleerungszeit des Aneurysmas sehr deutlich über 5 min. hinausgeht. Die Zeit, die für den Abtrieb benötigt wird, ist ein Maß für die Strömungskräfte um und vor allem in dem Aneurysma. Nach einer Aneurysmabefüllung in vivo muss demnach eine ausreichend lange weitere Expositionszeit gegenüber dem Magnetfeld nach der Befüllung bestehen, wenn eine Fixierung der Partikel im Aneurysma über Thrombosierungsvorgänge geschehen soll.

Die Probleme für das Coiling durch die Konfiguration von breitbasigen Aneurysmen und Mediaaneurysmen bestehen für diesen Therapieansatz in gleicher Weise. Weithalsige Aneurysmen, insbesondere in zentraler turbulenter Strömungsposition wie das Basilariskopfanneurysma, sind schwieriger zu befüllen und die Magesealpartikel werden schneller abgetrieben. Somit besteht auch eine größere Gefahr für thromboembolische Ereignisse durch abgeschwemmtes Material.

Die Mediaaneurysmen sind auf Grund ihrer in dem Gefäßmodell hämodynamisch weniger turbulenten Position einfacher zu befüllen und der Abtrieb geht deutlich langsamer von statten. Da jedoch beim Menschen häufig kleinere Gefäße in der Nähe der Aneurysmabasis abgehen, besteht die Gefahr einer Verlegung dieser Gefäße durch das Mageseal.

4.4 Diskussion der In-Vivo-Ergebnisse

4.4.1 Befüllung und Verschluss des Aneurysmas

Es gelingt zunächst bei beiden behandelten Versuchstieren, die Aneurysmen mit Hilfe des extrakorporal angebrachten Magneten vollständig mit Mageseal zu befüllen (siehe Abb. 19 und 20). Der Befund bleibt mindestens über 30 min. stabil. Bei der finalen Angiographie nach 12 Wochen befinden sich beide Aneurysmalumen jedoch angiographisch wieder im präinterventionellen Ursprungszustand ohne einen durch die Partikel erreichten Verschluss (siehe Abb. 21a, b und 22a, b). Eine ausreichende Langzeitstabilität ist somit nicht gegeben.

Die zunächst erfolgreiche Befüllung der Aneurysmen bei den Kleintiermodellen ist auf Grund der deutlich geringeren Abstände zwischen Magnet und Aneurysma jedoch nicht geradewegs auf größere Tiermodelle und den Menschen übertragbar. An dieser Stelle sei auf die Diskussion des Kaninchenmodells in 4.2 verwiesen.

Bei dem Vergleich der Abtriebszeiten in vivo und in vitro fällt auf, dass der Abtrieb aus dem Aneurysma nach Entfernen des Magnetfeldes in vivo zumindest im Vergleich mit dem Basilariskopfaneurysma in vitro deutlich langsamer von statten geht. Auch 30 min. nach Entfernen des Magnetfeldes ist der Befund bei beiden Versuchstieren im angiographischen Nachweis stabil. Im Gegensatz dazu nimmt der Abtrieb des Magseals aus dem Basilariskopfaneurysma nur 20-90 s in Anspruch. Bei dem Mediaaneurysma in vitro dauert der vollständige Abtrieb allerdings in Hochrechnung auch deutlich länger als 5 min.

Die deutlich längere Abtriebszeit bei den Versuchen am Kaninchenmodell kann zum einen hämodynamisch bedingt sein. Zum anderen kann die längere Stabilität des Magseals im Aneurysma auch in Thrombosierungsprozessen begründet liegen. Ob jedoch tatsächlich thrombotische Prozesse eingesetzt haben, lässt sich anhand der durchgeführten Methodik mit den angiographischen und histopathologischen Untersuchungen nicht mit Sicherheit beantworten.

4.4.2 Pharmakokinetik, Biokompatibilität und Toxizität

Die Magsealpartikel bestehen aus einem Eisenoxidkern und aus einer Polymerhülle.

Auf die sehr gute Biokompatibilität von Eisenoxidpartikeln ist in 1.4.2 bereits ausführlich eingegangen worden. Bezüglich der Polymerhülle sind im Vorfeld der Tierversuche Toxizitätstests an Zellsuspensionen durchgeführt worden. Hierzu ist das Suspensionsmedium 95/2006 (0,9 %ige Kochsalzlösung, die zuvor 21 Tage in Kontakt mit den Magsealpartikeln p715.5 gewesen ist) für 72 +/- 2 h in Konzentrationsbereichen von 6,6-50 % v/v mit Testzellsuspensionen inkubiert worden. Bei den verwendeten Zellen handelt es sich um Bindegewebsfibroblasten von Mäusen.

Zusammenfassend ist festgestellt worden, dass das Suspensionsmedium in den durchgeführten Test und innerhalb der betrachteten Konzentrationsbereiche keine zytotoxischen Effekte induziert. Die Untersuchungen sind von dem ZLG akkreditierten Institut Medical Device Services im September 2006 durchgeführt worden.

Das Ergebnis des Toxizitätstests entspricht den Beobachtungen bei den Tierversuchen. Es konnten weder während der Intervention mit dem Magseal noch in dem 12-wöchigen Zeitraum zwischen Intervention und finaler Angiographie keine offensichtlichen Zeichen von Krankheit, einer Biokompatibilität oder von allergischen beziehungsweise toxischen Reaktionen bei den beiden behandelten Kaninchen festgestellt werden.

Wie zuvor bereits ausgeführt, ist das Versuchstier 608057 vor der geplanten Behandlung mit dem Magseal auf Grund von Intubationsschwierigkeiten an einem Larynx-

ödem verstorben. Es handelt sich demnach um eine Komplikation, die nicht auf das Magseal und dadurch verursachte allergische Reaktionen zurückzuführen sein kann.

In 1.4.2 ist bereits auf die Pharmakokinetik und die natürliche Verteilung von Eisenoxidpartikeln im Körper eingegangen worden. Es findet sich auch diesbezüglich eine Übereinstimmung mit den beiden Versuchstieren. In den histopathologischen Untersuchungen werden bei beiden Kaninchen Ansammlungen von eisenhaltigem Material im RHS von Leber und Milz beobachtet. Es zeigt sich also, dass auch die spezielle Polymerhülle des Magseals die Phagozytierung der Mikropartikel über einen Zeitraum von 12 Wochen nicht verhindert.

In anderen Tierstudien, bei denen eine Menge von bis zu 30 mg/kg Körpergewicht an Eisenoxidnanopartikeln injiziert wurde, waren alle histomorphologischen Ergebnisse 10-11 Wochen nach der Partikelinjektion wie vor der Verabreichung (Bacon et al., 1987; Weissleder et al., 1987). Bei den beiden Versuchstieren sind jedoch 12 Wochen nach der Applikation noch starke Eisenansammlungen in Leber und Milz nachweisbar. Mehrere Gründe können hierbei eine Rolle spielen. Zum einen ist die Magsealmenge, die den beiden Versuchstieren verabreicht wird, deutlich größer als in den zitierten Studien. Somit kann es sein, dass das Eisen zu dem Zeitpunkt noch nicht vollständig verstoffwechselt worden ist. Zum anderen sind in den anderen Studien Nanopartikel eingesetzt worden, die einzelnen Magsealpartikel haben einen Durchmesser von 1,4 µm und sind somit deutlich größer. Eine weitere Begründung könnte sein, dass die abweichenden Versuchsergebnisse auf die anders gefertigte Polymerhülle der Magsealpartikel zurückzuführen sind.

Sehr auffällig ist, dass sich bei Versuchstier 444317 eine eher gleichmäßige Verteilung von Einzelpartikeln findet. Im Gegensatz dazu sind bei Versuchstier 608136 zahlreiche relativ große Agglomerate der Partikel sowohl in der Leber als auch in der Milz vorhanden (siehe Abb. 28a, b; 29a, b; 30).

Hinweise auf eine Agglomeratbildung finden sich auch während der In-Vitro-Versuche. So muss der Versuch 3, bei dem ein Mikrokatheter mit einem Durchmesser von 0,360 mm verwendet wird, auf Grund des ständig verstopften Katheters abgebrochen werden. Bei Einsatz eines Katheters mit einem Durchmesser von 0,680 mm gibt es diese Probleme nicht.

Nach Dutz bestehen für die Bildung von Agglomeraten oder Partikelclustern aus magnetischen Nano- oder Mikropartikeln im Wesentlichen zwei Gründe. Erstens kann es auf Grund von Alterungsprozessen zu einem regelrechten Verkleben der Polymer-

hülle kommen. Zweitens können sich Cluster durch eine magnetische Agglomeration ferrimagnetischer Partikel bilden (Dutz 2008).

Die beiden Versuchstiere werden am gleichen Tag der Intervention unterzogen. Versuchstier 444317 wird als erstes behandelt und Versuchstier 608136 einige Stunden später. Es ist sehr unwahrscheinlich, dass es sich bei zwei zeitlich sehr nahe beieinanderliegenden Interventionen und ansonsten vollständig gleichem nachfolgenden Procedere um unterschiedliche Stufen eines Alterungsprozesses handelt. Somit bleibt die Erklärung der magnetischen Agglomeration.

Die Magsealpartikel werden in NaCl in einem Reagenzglas suspendiert aufbewahrt und mit Hilfe des Magneten beim Aufziehen in die Spritze und teilweise auch zu Demonstrationszwecken am Boden des Reagenzglases magnetisch angezogen. Die Mikropartikel weisen ferrimagnetisches Verhalten auf, wodurch sie sich additiv aufmagnetisieren lassen und die Wahrscheinlichkeit einer magnetischen Agglomeration steigt.

Vor diesem Hintergrund ist die sinnvollste Erklärung für die Agglomeratbildung, dass zwischen den beiden Interventionen eine Aufmagnetisierung der Partikel in dem Reagenzglas stattgefunden hat. Die kugelförmigen Einzelpartikel haben einen Durchmesser von etwa 1,4 μm und passieren somit problemlos auch Kapillaren mit einem Durchmesser von 5 μm . Die gefundenen Agglomerate haben Durchmesser von bis zu 160 x 90,1 μm und liegen im Größenbereich von Arteriolen ($\text{\O} 40\text{-}200 \mu\text{m}$) und kleinen muskulären Arterien ($\text{\O} 100\text{-}1000 \mu\text{m}$). Somit besteht die Gefahr von thromboembolischen Ereignissen. Es hat bei beiden Versuchstieren keinen Hinweis auf thromboembolische Ereignisse gegeben. Allerdings ist auf die gewissermaßen eingeschränkte Aussagekraft klinischer Beobachtungen bezüglich thromboembolischer Ereignisse beim Kaninchenmodell bereits unter 4.2 eingegangen worden. Zum Ausschluss solcher sollten in weitergehenden Studien ausgedehntere histopathologische Untersuchungen erfolgen.

In einem der Aneurysmapräparate finden sich histopathologisch perivaskuläre Fremdkörpergranulome mit und ohne den Nachweis von Magsealpartikeln. Es kann somit gezeigt werden, dass die Magsealpartikel durch Gefäßwände penetrieren. Dies ist eine Eigenschaft von magnetischen Mikro- und Nanopartikeln, die man sich beim magnetic drug targeting zu Nutze macht. Die Partikel induzieren allerdings Entzündungsprozesse und Fremdkörpergranulome in der Gefäßwand, was hier einen eindeutigen Nachteil darstellt. Bei einer intrazerebralen Anwendung ist auf Grund der

Blut-Hirn-Schranke allerdings in geringerem Umfang mit solchen Ereignissen zu rechnen, sofern es sich nicht um speziell oberflächenfunktionalisierte Partikel handelt.

4.5 Ausblick

Die Vorstellung ist ungemein attraktiv, dass mit magnetisch gesteuerten Nano- oder Mikropartikeln zerebrale Aneurysmen endovaskulär mit Hilfe eines extrakorporalen Magnetfeldes embolisiert werden können. Es gibt allerdings eine Reihe von Problemen, die für die Realisierung eines solchen Verfahrens gelöst werden müssten.

Der jetzige Therapieansatz muss zwei Voraussetzungen erfüllen. Zum einen muss gewährleistet sein, dass die Partikel ausreichend magnetisch sind. Sowohl die Magnetflussdichte als auch der Magnetfeldgradient müssen groß genug sind, so dass das Aneurysma gegen die vorliegenden Strömungskräfte ausgefüllt werden kann. Insbesondere der Gradient spielt eine große Rolle (Tartaj et al., 2003). Zum anderen muss die Füllung auch eine Langzeitstabilität aufweisen, um das Aneurysma dauerhaft auszuschalten.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit in den Versuchen bezüglich der magnetischen Steuerbarkeit in absoluten Zahlen sind auf den Menschen nur begrenzt übertragbar. In der Literatur findet sich hierzu, dass für die meisten auf Magnetit basierenden Carrier Flussdichten von 0,2 T mit Feldgradienten von näherungsweise 8 T/m für Femoralarterien und größer als 100 T/m für Carotidarterien notwendig sind (Voltairas et al., 2002).

Es muss hierbei allerdings bedacht werden, dass Aneurysmen ihrer Pathogenese nach häufig vor allem dort entstehen, wo der Scherrstress besonders groß ist. Außerdem sind die Gefäße oft arteriosklerotisch verändert. Dadurch ist am Aneurysma selbst oft mit noch turbulenteren Strömungsverhältnissen als im sonstigen Trägergefäß zu rechnen.

Dann wiederum dürfen die Magnetkräfte aber auch nicht zu groß sein, da ansonsten anliegende Gefäße und auch ein kleines Trägergefäß zum Teil mit verlegt werden können. Es sollte also am besten ein ausreichend starker Elektromagnet verwendet werden, dessen magnetische Parameter individuell und möglichst zentrierbar einzustellen sind.

Ein größeres Problem für die Befüllung stellt jedoch die Erreichbarkeit der Aneurysmen dar. Magneten weisen polnah die höchste Magnetflussdichte und den höchsten Gradienten auf, der sich weiter abschwächt (Lübbe et al., 1999 & 2001).

Tief gelegene Aneurysmen können bei extrakorporaler Anwendung entweder nicht erreicht werden, oder es muss eine sehr starke Magnetquelle verwendet werden, die

nach Abschwächung für die Befüllung des Aneurysmas noch ausreicht. Jedoch wirken die magnetischen Kräfte dann auch stärker auf darüberliegende Gewebeschichten, wo sich dann wiederum Partikel in kleineren Gefäßen ansammeln können. Lösungsansätze hierfür könnten zum Beispiel Katheter mit integriertem Magneten an der Spitze oder magnetische Netze beziehungsweise Coils, die initial vor Partikelapplikation in das Aneurysma gelegt werden, darstellen. Für Aneurysmen des vorderen Kreislaufes sind auch milde invasive Formen wie eine transnasale Positionierung von Magneten in den Sinus sphenoidalis vorstellbar.

Sehr wichtig ist auch, dass die Partikel eine optimierte Größe aufweisen. So sind größere Partikel wie die hier verwendeten Mikropartikel, insbesondere in großen Blutgefäßen mit starken Strömungseigenschaften, besser magnetisch steuerbar (Tartaj et al., 2003). Sie weisen dafür aber ferrimagnetisches Verhalten auf und können potenziell gefährliche Agglomerate bilden, wie in dieser Arbeit demonstriert werden konnte. Außerdem ist die Zirkulationszeit bei größeren Partikeln kürzer als bei kleineren Teilchen. Die Zirkulationszeit verhält sich reziprok zur Partikelgröße wohingegen die magnetische Suszeptibilität des individuellen Partikels direkt proportional zur Partikelgröße ist (Lübbe et al., 2001). Für dieses Dilemma müsste ein Kompromiss gefunden werden.

Sollte die magnetische Befüllungsproblematik für das zerebrale Aneurysma des Menschen gelöst werden, ergeben sich weitere Probleme:

Die Füllung des Aneurysmas, die nach diesem untersuchten Ansatz aus Partikeln und thrombotischem Material bestehen soll, muss eine mechanische Stabilität und vor allem eine sehr gute immunologische und materialbezogene Langzeitstabilität aufweisen. Die Füllung muss fest genug sein, um den ständigen Scherrkräften, die bei vielen Aneurysmalokalisationen eine Rolle spielen, zu widerstehen. Es darf beispielsweise nicht zum Abschwemmen von Teilen der Füllung kommen, wodurch thromboembolische Ereignisse ausgelöst werden könnten. Das gravierendste Problem bezüglich der Langzeitstabilität besteht jedoch sicherlich in der immunologischen Reaktion des Körpers mittels des RHS. Zum derzeitigen Zeitpunkt der Forschung bezüglich des Magnetic drug targeting ist es noch nicht gelungen, das RHS vollständig zu umgehen (Alexis et al., 2008). Die Partikel reichern sich in den Makrophagen insbesondere von Leber und Milz an. Somit ist die Langzeitstabilität einer solchen Füllung nicht nur mechanisch, sondern vor allem von Seiten des RHS gefährdet.

Wie bereits ausgeführt, weisen zum jetzigen Zeitpunkt lediglich Materialien wie die Eisenoxide Magnetit und Maghemit ausreichende magnetische Eigenschaften bei einer

nachgewiesenermaßen guten Biokompatibilität auf. Es müsste geprüft werden, ob die Langzeitstabilität der Eisenoxidpartikel durch eine Beschichtung mit besser immunologisch verträglichem Material wie etwa Titan verbessert und weiterentwickelt werden kann. Außerdem sollte geprüft werden, ob die Partikeloberfläche so zu funktionalisieren ist, dass die Teilchen unter bestimmten Umständen mechanisch stabil aneinander und an der Aneurysmawand haften.

Sollte dies nicht möglich sein, so ergibt sich mit einem anderen Ansatz eine andere Option. Es ist ein Ansatz denkbar, nach dem man die Eisenoxidpartikel als Vehikel einsetzt, um ein anderes Material mit einer besseren Langzeitstabilität für die Füllung in das Aneurysma zu verbringen. Die Partikel könnten sich beispielsweise zeitabhängig, durch pH-Änderungen oder andere wie etwa magnetische Mechanismen von diesem Füllmaterial ablösen.

Letztendlich stellt sich jedoch die Frage, ob dieses Verfahren nach Lösung und Umgehung aller Probleme das Potenzial hätte, sich gegenüber den bestehenden endovaskulären Verfahren wie dem Coiling durchzusetzen.

Ein anderer interessanter Ansatz leitet sich aus den Prinzipien des magnetic drug targeting ab: Einige neuere Publikationen setzen ihren Fokus auf die molekulare Pathologie und inflammatorische Komponente bei der Pathogenese und Ruptur zerebraler Aneurysmen (Frösen et al., 2006; Krings et al., 2008; Niemelä et al., 2008). Es leitet sich die Möglichkeit ab, dass speziell entwickelte magnetische Nano- und Mikropartikel beispielsweise an antiinflammatorische Medikamente gekoppelt werden könnten und eine zukünftige Option zur lokalen Behandlung der Aneurysmawand darstellen könnten.

5 Zusammenfassung

Die aneurysmatische Subarachnoidalblutung stellt sich nach wie vor als eine Erkrankung dar, die oft einen fatalen Ausgang nimmt und mit einem hohen persönlichen und volkswirtschaftlichen Schaden einhergeht. Die beiden derzeit eingesetzten Therapieverfahren Clipping und Coiling sind als nicht vollkommen anzusehen. Daher wird nach neuen, vornehmlich minimalinvasiven endovaskulären Therapieoptionen gesucht.

In dieser Arbeit wird ein Therapieansatz untersucht, bei dem ein zerebrales Aneurysma auf endovaskulärem Weg anhand eines extrakorporalen Magnetfeldes mit magnetischen Mikropartikeln befüllt wird. Die magnetischen Magsealpartikel haben einen Durchmesser von $1,4\ \mu\text{m}$, sind aus einem Magnetkern und einer Polymerhülle aufgebaut. Der Magnetkern setzt sich aus einer Vielzahl von Nanopartikeln zusammen. Im Anschluss an die Befüllung sollen insbesondere durch die Oberflächenbeschaffenheit der Partikel Thrombosierungsprozesse in dem befüllten Aneurysma induziert werden, die in einem langfristigen Aneurysmaverschluss resultieren.

Zunächst wird die Befüllung eines Aneurysmas an einem Gefäßmodell mit eingearbeiteten Aneurysmen in vitro untersucht. Danach wird die Befüllung, Langzeitstabilität und Biokompatibilität der Partikel an dem von Krings et al. modifizierten Aneurysmamodell am Kaninchen nach Altes untersucht.

Die In-Vitro-Versuche am Modell werden an einem Basilariskopfaneurysma und an einem Mediaaneurysma durchgeführt. Der Befüllungserfolg an den beiden Aneurysmen wird in Abhängigkeit von der jeweils speziellen Versuchsanordnung untersucht.

Es zeigt sich, dass der Befüllungserfolg am Basilariskopfaneurysma von der Positionierung der Katheterspitze abhängt. Bei einer Positionierung am Hals des Aneurysmas beträgt die im Aneurysma bei $400\ \text{mT}$ am Aneurysmadom gehaltene Magsealmenge $30,6 \pm 14,4\ \text{mg}$, bei einer distanten Applikation in die A. vertebralis im Abstand von $10\ \text{cm}$ $24 \pm 5,4\ \text{mg}$. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant ($p=0,42$). Bei einer Positionierung der Katheterspitze im Aneurysma werden jedoch statistisch signifikant weniger, $5 \pm 1,5\ \text{mg}$, als bei Applikation am Aneurysmahals im Aneurysma gehalten ($p=0,02$). Auch der Befüllungserfolg bei distanter Applikation unterscheidet sich signifikant von der Applikation mit der Katheterspitze im Aneurysma ($p=0,00$). Es zeigt sich, dass der Befüllungserfolg mit den Eigenschaften der Lokalströmung wie etwa Turbulenzen zusammenhängt.

Des Weiteren ist die Befüllung beider Aneurysmen im Modell abhängig von der Magnetflussdichte und dem jeweiligen Magnetfeldgradienten des Magnetfeldes. Es wird der jeweilige Befüllungserfolg bei 400 mT und 0,025 T/m, 200 mT und 0,013 T/m und 100 mT und 0,009 T/m untersucht. Es zeigt sich am Basilariskopfaneurysma ein nicht signifikanter Unterschied des Ergebnisses von dem stärkeren Magnetfeld von 400 mT mit 30,6 +/- 14,4 mg zu dem mit 200 mT, 29,4 +/- 9,5 mg ($p=0,89$). Jedoch zeigt sich ein sehr signifikanter Unterschied beider vorhergehender Ergebnisse zu der Aneurysmabefüllung bei 100 mT und 0,009 T/m von 7,2 +/- 1,9 mg ($p=0,01$ und $p=0,00$).

Auch beim deutlich kleineren Mediaaneurysma zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem Magnetfeld bei 400 mT und dem bei 200 mT. Die Befüllungsmenge beträgt bei 400 mT 13,6 +/- 2,2 mg und bei 200 mT 11,4 +/- 2,4 mg ($p=0,22$). Bei den magnetischen Kräften von 100 mT und 0,009 T/m werden nur noch 4,8 +/- 2,4 mg Magseal in dem Mediaaneurysma gehalten, was signifikant weniger ist als bei den vorhergehenden Versuchen ($p=0,00$ bzw. $p=0,00$). Es zeigt sich insgesamt, dass für eine Befüllung des Aneurysmas die magnetischen Kräfte die lokal vorliegenden Strömungskräfte übertreffen müssen. Es zeigt sich auch, dass kleinere anliegende Gefäße mit schwacher Strömung innerhalb des induzierten Magnetfeldes durch sich ablagerndes Magseal teilverlegt oder stenosiert werden können. Je nach Befüllungsmenge dauert es nach Entfernen des Magnetfeldes beim Basilariskopfaneurysma 20 - 90 s und beim Mediaaneurysma $\gg 5$ min, bis das Aneurysma durch den Strömungsabtrieb wieder frei von Magsealpartikeln ist.

Die Tierexperimentellen Untersuchungen werden an Elastase-induzierten Aneurysmen am Truncus brachiocephalicus zweier Kaninchen durchgeführt. Der 400-mT-Magnet wird extrakorporal über dem Aneurysma positioniert, dem Abstand nach liegen am Aneurysmadom etwa 175 mT und 0,013 T/mm vor. Es gelingt bei beiden Versuchstieren, das Aneurysma im angiographischen Nachweis vollständig zu verschließen. Der Befund ist auch nach 30 min noch stabil. Während der Intervention und in den folgenden 12 Wochen findet sich kein offensichtlicher Nachweis von Krankheit, Toxizität oder allergischen Reaktionen bei den beiden Versuchstieren. Bei der finalen Angiographie 12 Wochen später befindet sich das Aneurysma jedoch wieder im präinterventionellen, unverschlossenen Zustand. Es besteht also eine unzureichende Langzeitstabilität der Aneurysmafüllung.

In den histopathologischen Untersuchungen zeigen sich in Übereinstimmung mit anderen Tierstudien große Eisenansammlungen in Leber und Milz. Hierbei sind jedoch

bei dem zuerst behandelten Kaninchen überwiegend Einzelpartikel nachweisbar, wohingegen sich bei dem einige Stunden später behandelten Kaninchen überwiegend Partikelagglomerate von bis zu $160,5 \times 91,1 \mu\text{m}$ Größe finden. Es zeigt sich somit, dass die Partikel sich aufmagnetisieren lassen und demzufolge ferrimagnetisches Verhalten aufweisen, wodurch eine große Gefahr der magnetischen Partikelagglomeration und eines thromboembolischen Gefäßverschlusses besteht.

In einem Aneurysmapräparat finden sich perivaskuläre Fremdkörpergranulome mit und ohne Magsealpartikel. Die Partikel können somit Gefäßwände penetrieren und Entzündungsprozesse auslösen.

Für eine mögliche Anwendung am Menschen bestehen einige Probleme: Die magnetischen Kräfte müssen die lokalen Strömungskräfte übertreffen, um ein Aneurysma zu befüllen. Hierzu sind relativ starke Magnetfelder notwendig. Es besteht außerdem ein Problem in der Erreichbarkeit tiefer gelegener humaner, zerebraler Aneurysmen bei extrakorporaler Anwendung eines Magnetfeldes. Lösungsansätze hierfür könnten Katheter mit magnetischer Spitze und magnetische Netze oder Coils, die vor der Partikelapplikation in das Aneurysma gelegt werden oder aber milde invasive Formen wie die transnasale Positionierung von Magneten in den Sinus sphenoidalis darstellen.

Weitere Probleme bestehen in der mechanischen und immunologischen Langzeitstabilität der Aneurysmafüllung, die aus Eisenoxidpartikeln und thrombotischem Material bestehen soll. Der Scherrstress ist an Aneurysmalokalisationen der Pathogenese nach besonders hoch und Eisenoxidpartikel werden von dem RHS eliminiert. Es sollte geprüft werden, ob die Partikel mit immunologisch besser verträglichem Material wie etwa Titan überzogen werden könnten und ob sie weiter so oberflächenfunktionalisiert werden können, dass sie stark aneinander und an der Aneurysmawand haften.

Die Partikelgröße müsste im Sinne eines Kompromisses optimiert werden, so dass eine ausreichende magnetische Steuerbarkeit vorliegt, die proportional zur Partikelgröße ist, wobei die Eliminationsrate durch das RHS sich reziprok zur Partikelgröße verhält. Außerdem neigen größere Partikel auf Grund ihrer ferrimagnetischen Eigenschaften eher zu einer magnetischen Agglomeration.

Es handelt sich um einen interessanten Ansatz, für dessen Umsetzung allerdings noch viele gravierende Probleme gelöst werden müssten.

6 Literaturverzeichnis

- Abruzzo T, Shengelaia GG, Dawson RC 3rd, Owens DS, Cawley CM, Gravanis MB. Histologic and morphologic comparison of experimental aneurysms with human intracranial aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* 19 (7): 1309-14, 1998.
- Ahuja AA, Hergenrother RW, Strother CM, Rappe AA, Cooper SL, Graves VB. Platinum coil coatings to increase thrombogenicity: a preliminary study in rabbits. *AJNR Am J Neuroradiol.* 14 (4): 794-8, 1993.
- Alexiou C, Arnold W, Klein RJ, Parak FG, Hullin P, Bergemann C, Erhardt W, Wagenpfeil S, Lübke AS. Locoregional Cancer Treatment with Magnetic Drug Targeting. *Cancer Res.* 60: 6641-6648, 2000.
- Alexiou C, Jurgons R, Schmid RJ, Bergemann C, Henke J, Erhardt W, Huenges E, Parak F. Magnetic drug targeting--biodistribution of the magnetic carrier and the chemotherapeutic agent mitoxantrone after locoregional cancer treatment. *J Drug Target.* 11 (3): 139-49, 2003.
- Alexiou C, Jurgons R, Schmid R, Erhardt W, Parak F, Bergemann C, Iro H. Magnetic Drug Targeting - a new approach in locoregional tumor therapy with chemotherapeutic agents. Experimental animal studies. *HNO* 53 (7): 618-22, 2005.
- Alexis F, Pridgen E, Molnar LK, Farokhzad OC. Factors affecting the clearance and biodistribution of polymeric nanoparticles. *Mol Pharm.* 5 (4): 505-15, 2008.
- Alksne JF, Fingerhut A, Rand R. Magnetic probe for the stereotactic thrombosis of intracranial aneurysms. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 30 (2): 159-162, 1967.
- Alksne JF, Smith R. Iron-acrylic compound for stereotaxic aneurysm thrombosis. *J Neurosurg.* 47 (2): 137-141, 1977.
- Altes TA, Cloft HJ, Short JG, DeGast A, Do HM, Helm GA, Kallmes DF. 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 (2): 349-54, 2000.
- Bacon BR, Stark DD, Park CH, Saini S, Groman EV, Hahn PF, Compton CC, Ferruci JT Jr. Ferrite particles: a new magnetic resonance imaging contrast agent. Lack of acute or chronic hepatotoxicity after intravenous administration. *J. Lab. Clin. Med.* 110 (2): 164-171, 1987.
- Bednar MM, McAuliffe T, Raymond S, Gross CE. Tissue plasminogen activator reduces brain injury in a rabbit model of thromboembolic stroke. *Stroke* 21 (12):

1705-9, 1990.

- Berenstein A, Lasjaunias P, TerBrugge KG. Surgical Neuroangiography Vol. 2.1. Berlin: Springer, 2004.
- Bernhard JH, Brix G. Safety aspects of magnetic fields. In: Andrä W and Nowak H. Magnetism in Medicine. Weinheim: Wiley-VCH Verlag, Second Edition: 76-95, 2007.
- Berry CC, Curtis ASG. Functionalisation of magnetic nanoparticles for applications in biomedicine. *J. Phys. D: Appl. Phys.* 36: R198-R206, 2003.
- Brilstra EH, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Rebleeding, secondary ischemia, and timing of operation in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 55 (11): 1656-60, 2000.
- Brilstra EH, Algra A, Rinkel GJ, Tulleken CA, van Gijn J. Effectiveness of neurosurgical clip application in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 97 (5): 1036-41, 2002.
- Chakeres DW, Bornstein R, Kangarlu A. Randomised comparison of cognitive function in humans at 0 and 8 T. *J. Magn. Reson. Imaging* 18: 342-345, 2003a.
- Chakeres DW, Kangarlu A, Boudoulas H, Young DC. Effect of static magnetic field exposure of up to 8 T on sequential human vital sign measurements. *J. Magn. Reson. Imaging* 18: 346-352, 2003b.
- Chappell ET, Moure FC, Good MC. Comparison of computed tomographic angiography with digital subtraction angiography in the diagnosis of cerebral aneurysms: a meta-analysis. *Neurosurgery* 52 (3): 624-31, discussion 630-1, 2003.
- Dandy WE. Intracranial aneurysm of the internal carotid artery: Cured by operation. *Ann Surg.* 107 (5): 654-9, 1938.
- Date I, Sugiu K, Ohmoto T. A giant thrombosed aneurysm of the petrous carotid artery presenting with cavernous sinus syndrome: case report. *Skull Base Surg.* 9 (1): 65-70, 1999.
- De Vocht F, van-Wendel-de-Joode B, Engels H, Kromhout H. Neurobehavioral effects among subjects exposed to high static and gradient magnetic fields from a 1.5 Tesla magnetic resonance imaging system--a case-crossover pilot study. *Magn Reson Med.* 50 (4): 670-4, 2003.
- De Vocht F, Stevens T, Glover P, Sunderland A, Gowland P, Kromhout H. Cognitive effects of head-movements in stray fields generated by a 7 Tesla whole-body MRI magnet. *Bioelectromagnetics* 28 (4): 247-55, 2007.

- Dini L, Abbro L. Bioeffects of moderate-intensity static magnetic fields on cell cultures. *Micron*. 36 (3): 195-217, 2005.
- Dutz S. Nanopartikel in der Medizin. Magnetische Eisenoxid-Nanopartikel für intrakorporale Erwärmungsanwendungen. Hamburg: Verlag Dr. Kovac, 2008.
- Edlow JA, Caplan LR. Avoiding pitfalls in the diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *N. Engl. J. Med.* 342 (1): 29-36, 2000.
- Elijovich L, Higashida RT, Lawton MT, Duckwiler G, Giannotta S, Johnston SC, Cerebral Aneurysm Rupture After Treatment (CARAT) Investigators. Predictors and outcomes of intraprocedural rupture in patients treated for ruptured intracranial aneurysms: the CARAT study. *Stroke* 39 (5): 1501-6, 2008.
- Ferguson GG. Physical factors in the initiation, growth, and rupture of human intracranial saccular aneurysms. *J Neurosurg.* 37 (6): 666-77, 1972.
- Feychting M. Health effects of static magnetic fields--a review of the epidemiological evidence. *Prog Biophys Mol Biol.* 87 (2-3): 241-6, 2005.
- Fogelholm R. Subarachnoid hemorrhage in Middle-Finland: incidence, early prognosis and indications for neurosurgical treatment. *Stroke* 12 (3): 296-301, 1981.
- Foutrakis GN, Yonas H, Sclabassi RJ. Saccular aneurysm formation in curved and bifurcating arteries. *AJNR Am J Neuroradiol.* 20 (7): 1309-17, 1999.
- Frösen J, Piippo A, Paetau A, Kangasniemi M, Niemelä M, Hernesniemi J, Jääskeläinen, J. Growth factor receptor expression and remodeling of saccular cerebral artery aneurysm walls: implications for biological therapy preventing rupture. *Neurosurgery* 58 (3): 534-41, 2006.
- Gaur U, Sahoo SK, De TK, Ghosh PC, Maitra A, Ghosh PK. Biodistribution of fluoresceinated dextran using novel nanoparticles evading reticuloendothelial system. *Int J Pharm.* 202 (1-2): 1-10, 2000.
- Gieteling EW, Rinkel GJ. Characteristics of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage in patients with polycystic kidney disease. *J Neurol.* 250 (4): 418-23, 2003.
- Gneveckow U, Jordan A, Scholz R, Eckelt L, Maier-Hauff K, Johannsen M, Wust P. Magnetic force nanotherapy, with nanoparticle against cancer, experiences from three clinical trials. *Biomed. Tech.* 50: 92-93, 2005.
- Guglielmi G, Viñuela F, Sepetka I, Macellari V. Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 1: Electrochemical basis, technique, and experimental results. *J Neurosurg.* 75 (1): 1-7, 1991a.

- Guglielmi G, Viñuela F, Dion J, Duckwiler G. Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 2: Preliminary clinical experience. *J Neurosurg.* 75 (1): 8-14, 1991b.
- Haley EC Jr, Kassell NF, Torner JC. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. The North American experience. *Stroke* 23 (2): 205-14, 1992.
- Hans FJ, Krings T, Möller-Hartmann W, Thiex R, Pfeffer J, Scherer K, Brunn A, Dreeskamp H, Stein KP, Meetz A, Gilsbach JM, Thron A. Endovascular treatment of experimentally induced aneurysms in rabbits using stents: a feasibility study. *Neuroradiology* 45 (7): 430-4, 2003.
- Hans FJ, Möller-Hartmann W, Brunn A, Schmitz-Rode T, Thron A, Krings T. Treatment of wide-necked aneurysms with balloon-expandable polyurethane-covered stentgrafts: experience in an animal model. *Acta Neurochir (Wien)* 147 (8): 871-6, 2005.
- Harms V. Biomathematik, Statistik und Dokumentation 6. Auflage. Kiel: Harms Verlag, 1992.
- Harten U. Physik für Mediziner 12. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2007.
- Heilman CB, Kwan ES, Wu JK. Aneurysm recurrence following endovascular balloon occlusion. *J Neurosurg.* 77 (2): 260-4, 1992.
- Higashida RT, Halbach VV, Dowd CF, Barnwell SL, Hieshima GB. Intracranial aneurysms: interventional neurovascular treatment with detachable balloons—results in 215 cases. *Radiology* 178 (3): 663-70, 1991.
- Hilger I, Hiergeist R, Hergt R, Winnefeld K, Schubert H, Kaiser WA. Thermal ablation of tumors using magnetic nanoparticles: an in vivo feasibility study. *Invest Radiol.* 37 (10): 580-6, 2002.
- Holleman AF, Wiberg E. Lehrbuch der Anorganischen Chemie. Berlin, New York: De Gruyter Verlag, 1995.
- Holzapfel V. Fluoreszierende und magnetische Polymernanopartikel. Funktionalisierung und biomedizinische Anwendung. Saarbrücken: VDM Verlag Dr. Müller, 2008.
- Hütter BO, Kreitschmann-Andermahr I, Gilsbach JM. Health-related quality of life after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: impacts of bleeding severity, computerized tomography findings, surgery, vasospasm, and neurological grade. *J Neurosurg.* 94 (2): 241-51, 2001.

- Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg.* 28: 14-20, 1968.
- ICNIRP Guidelines on limits of exposure to static magnetic fields. *Health Phys.* 66: 100-6, 1994.
- Inagawa T, Hirano A. Autopsy study of unruptured incidental intracranial aneurysms. *Surg Neurol.* 34 (6): 361-5, 1990.
- Inagawa T, Tokuda Y, Ohbayashi N, Takaya M, Moritake K. Study of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Izumo City, Japan. *Stroke* 26 (5): 761-6, 1995.
- Inci S, Spetzler RF. Intracranial aneurysms and arterial hypertension: a review and hypothesis. *Surg Neurol.* 53 (6): 530-40, discussion 540-2, 2000.
- Ingall T, Asplund K, Mähönen M, Bonita R. A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study. *Stroke* 31 (5): 1054-61, 2000.
- Iwata K, Misu K, Terada K. Screening for unruptured asymptomatic intracranial aneurysms in patients undergoing coronary angiography. *J Neurosurg.* 75: 52-55, 1991.
- Johannsen M, Gneveckow U, Thiesen B, Taymoorian K, Cho CH, Waldöfner N, Scholz R, Jordan A, Loening SA, Wust P. Thermotherapy of prostate cancer using magnetic nanoparticles: feasibility, imaging, and three-dimensional temperature distribution. *Eur Urol.* 52 (6): 1653-61, 2007.
- Jordan A, Scholz R, Wust P, Schirra H, Schiestel T, Schmidt H, Felix R. Endocytosis of dextran- and silican-coated magnetite nanoparticles and the effect of intracellular hyperthermia on human mammary carcinoma cells in vitro. *J. Magn. Mater.* 194: 185-96, 1999.
- Jordan A, Maier-Hauff K. Magnetic nanoparticles for intracranial thermotherapy. *J Nanosci Nanotechnol.* 7 (12): 4604-6, 2007.
- Juvela S. Natural history of unruptured intracranial aneurysms: risks for aneurysm formation, growth, and rupture. *Acta Neurochir Suppl.* 82: 27-30, 2002.
- Juvela S, Porras M, Poussa K. Natural history of unruptured intracranial aneurysms: probability of and risk factors for aneurysm rupture. *J Neurosurg.* 108 (5): 1052-60, 2008.
- Kahara VJ, Seppanen SK, Kuurne T, Laasonen EM. Patient outcome after endovascular treatment of intracranial aneurysms with reference to microsurgical clipping. *Acta Neurol Scand* 99: 284-90, 1999.

- Kallmes DF, Helm GA, Hudson SB, Altes TA, Do HM, Mandell JW, Cloft HJ. Histologic evaluation of platinum coil embolization in an aneurysm model in rabbits. *Radiology* 213 (1): 217-22, 1999.
- Kangarlu A, Burgess RE, Zhu H, Nakayama T, Hamlin RL, Abduljalil AM, Robataille PML. Cognitive, cardiac, and physiological safety studies in ultra high field magnetic resonance imaging. *Magn. Reson. Imaging* 17: 1407-1416, 1999.
- Karttunen AI, Jartti PH, Ukkola VA, Sajanti J, Haapea M. Value of the quantity and distribution of subarachnoid haemorrhage on CT in the localization of a ruptured cerebral aneurysm. *Acta Neurochir. (Wien)* 145 (8): 655-61, discussion 661, 2003.
- Kassell NF, Torner JC, Jane JA, Haley EC Jr, Adams HP. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 1: Overall management results. *J Neurosurg.* 73 (1): 18-36, 1990. Part 2: Surgical results. *J Neurosurg.* 73 (1): 37-47, 1990.
- Khilko VA. Artificial embolization of cerebral arteriovenous aneurysms via the vertebro-basilar system. *Vopr Neurokhir.* 3: (15-20), 1976.
- Kim C, Cervos-Navarro J, Kikuchi H, Hashimoto N, Hazama F. Alterations in cerebral vessels in experimental animals and their possible relationship to the development of aneurysms. *Surg Neurol* 38: 331-7, 1992.
- King JT Jr, Berlin JA, Flamm ES. Morbidity and mortality from elective surgery for asymptomatic, unruptured, intracranial aneurysms: a meta-analysis. *J Neurosurg.* 81 (6): 837-42, 1994.
- Koda J, Venook A, Walser E, et al. A multicenter phase I/II trial of hepatic intra-arterial delivery of doxorubicin hydrochloride adsorbed to magnetic targeted carriers in patients with hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer* 38 (Suppl. 7): 18, 2002.
- Kohler N, Sun C, Fichtenholtz A, Gunn J, Fang C, Zhang M. Methotrexate-immobilized poly(ethylene glycol) magnetic nanoparticles for MR imaging and drug delivery. *Small* 2 (6): 785-92, 2006.
- Krex D, Schackert HK, Schackert G. Genesis of cerebral aneurysms- an update. *Acta Neurochir. (Wien)* 143 (5): 429-48, discussion 448-9, 2001.
- Krings T, Möller-Hartmann W, Hans FJ, Thiex R, Brunn A, Scherer K, Meetz A, Dreeskamp H, Stein KP, Gilsbach JM, Thron A. A refined method for creating saccular aneurysms in the rabbit. *Neuroradiology* 45 (7): 423-9, 2003.
- Krings T, Hans FJ, Möller-Hartmann W, Brunn A, Thiex R, Schmitz-Rode T, Verken P, Scherer K, Dreeskamp H, Stein KP, Gilsbach J, Thron A. Treatment of

- experimentally induced aneurysms with stents. *Neurosurgery* 56 (6): 1347-59; discussion 1360, 2005 a.
- Krings T, Piske RL, Lasjaunias PL. Intracranial arterial aneurysm vasculopathies: targeting the outer vessel wall. *Neuroradiology* 47 (12): 931-7, 2005 b.
- Krings T, Lasjaunias PL, Geibprasert S, Pereira V, Hans FJ. The aneurysmal wall: The key to a subclassification of intracranial arterial aneurysm vasculopathies? *Interv. Neuroradiol.* 1; 39-47, 2008.
- Kwan ES, Heilman CB, Roth PA. Endovascular packing of carotid bifurcation aneurysm with polyester fiber-coated platinum coils in a rabbit model. *AJNR Am J Neuroradiol.* 14 (2): 323-33, 1993.
- Lavine SD, Larsen DW, Giannotta SL, Teitelbaum GP. Parent vessel Guglielmi detachable coil herniation during wide-necked aneurysm embolization: treatment with intracranial stent placement: two technical case reports *Neurosurgery* 46 (4): 1013-7, 2000.
- Leipzig TJ, Morgan J, Horner TG, Payner T, Redelman K, Johnson CS. Analysis of intraoperative rupture in the surgical treatment of 1694 saccular aneurysms. *Neurosurgery* 56 (3): 455-68, discussion 455-68, 2005.
- Leszczynski D. Rapporteur report: cellular, animal and epidemiological studies of the effects of static magnetic fields relevant to human health. *Prog Biophys Mol Biol.* 87 (2-3): 247-53, 2005.
- Linn FH, Rinkel GJ, Algra A, Van Gijn J. Incidence of subarachnoid haemorrhage: role of region, year and rate of CT scanning: a meta-analysis. *Stroke* 27: 625-629, 1996.
- Linn FH, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Headache characteristics in subarachnoid haemorrhage and benign thunderclap headache. *J Neurolog. Neurosurg. Psychiatry* 65 (5): 791-3, 1998.
- Lübbe AS, Bergemann C, Riess H, Schriever F, Reichardt P, Possinger K, Matthias M, Dörken B, Herrmann F, Gürtler R, Hohenberger P, Haas N, Sohr R, Sander B, Lemke AJ, Ohlendorf D, Huhnt W, Huhn D. Clinical experiences with magnetic drug targeting: a phase I study with 4'-epidoxorubicin in 14 patients with advanced solid tumors. *Cancer Res.* 56 (20): 4686-93, 1996 a.
- Lübbe AS, Bergemann C, Huhnt W, Fricke T, Riess H, Brock JW, Huhn D. Preclinical experiences with magnetic drug targeting: tolerance and efficacy. *Cancer Res.* 56 (20): 4694-701, 1996 b.

- Lübbe AS, Bergemann C, Brook J, McClure DG. Physiological aspects in magnetic drug targeting. *J Magn. Magn. Mater.* 194: 149, 1999.
- Lübbe AS, Alexiou C, Bergemann C. Clinical applications of Magnetic Drug Targeting. *J Surg Res.* 95 (2): 200-206, 2001.
- Maier-Hauff K, Rothe R, Scholz R, Gneveckow U, Wust P, Thiesen B, Feussner A, von Deimling A, Waldoefner N, Felix R, Jordan A. Intracranial thermotherapy using magnetic nanoparticles combined with external beam radiotherapy: results of a feasibility study on patients with glioblastoma multiforme. *J Neurooncol* 81 (1): 53-60, 2007.
- Manning PJ, Ringler DH und Newcomer CE. The biology of the laboratory rabbit. San Diego, Calif : Academic Press, Second edition 471, 1994.
- Mayfield FH, Kees G Jr: A brief history of the development of the Mayfield clip. Technical note. *J Neurosurg.* 35: 97-100, 1971.
- McBain SC, Yiu HH, Dobson J. Magnetic nanoparticles for gene and drug delivery. *Int J Nanomedicine* 3 (2): 169-80, 2008.
- Meyers P, Schumacher H, Higashida R, Derdeyn C, Nesbit G, Sacks D, Wechsler L, Bederson J, Lavine S, Rasmussen P. Reporting standards for Endovascular Repair of Saccular Intracranial Cerebral Aneurysms. *Stroke* 40: e366-e379, 2009.
- Mitchell P, Wilkinson ID, Hoggard N, Paley MN, Jellinek DA, Powell T, Romanowski C, Hodgson T, Griffiths PD. Detection of subarachnoid haemorrhage with magnetic resonance imaging. *J Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 70 (2): 205-11, 2001.
- Mitchell P, Kerr R, Mendelow AD, Molyneux A. Could late rebleeding overturn the superiority of cranial aneurysm embolization over clip ligation seen in the International Subarachnoid Aneurysm Trial ? *J Neurosurg.* 108 (3): 437-42, 2008.
- Moghimi SM, Hunter AC, Murray JC. Long-circulating and target-specific nanoparticles: theory to practice. *Pharmacol Rev.* 53 (2): 283-318, 2001.
- Molyneux A, Kerr R, International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group, Stratton I, Sandercock P, Clarke M, Shrimpton J, Holman R. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomized trial. *Lancet* 360 (9342): 1267-74, 2002.

- Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, Sandercock P, International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet* 366 (9488): 809-17, 2005.
- Niemelä M, Frösen J, Hernesniemi J, Dashti R, Palotie A. Molecular pathology of aneurysms. *Surg Neurol.* 70 (1): 36-38, 2008.
- Ohkuma H, Tsurutani H, Suzuki S. Incidence and significance of early aneurysmal rebleeding before neurosurgical or neurological management. *Stroke* 32 (5): 1176-80, 2001.
- Pankhurst QA, Connolly J, Jones SK, Dobson J. Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine. *J. Phys. D: Appl. Phys.* 36: R167-81, 2003.
- Pierot L, Spelle L, Vitry F, ATENA Investigators. Immediate clinical outcome of patients harboring unruptured intracranial aneurysms treated by endovascular approach: results of the ATENA-study. *Stroke* 39 (9): 2497-504, 2008.
- Poeck K, Hacke W. *Neurologie* 12. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2006.
- Portet D, Denoit B, Rump E, Lejeunne JJ, Jallet P. Nonpolymeric coatings of iron oxide colloids for biological use as magnetic resonance imaging contrast agents. *J Coll. Inter. Sci.* 238: 37-42, 2001.
- Raabe A, Seifert V, Schmiedek P, Steinmetz H, Bertalanffy H, Steiger HJ, Stolke D, Forsting M; American Heart Association; Section of Vascular Neurosurgery of the German Society of Neurosurgery. Recommendations for the management of unruptured intracranial aneurysms. *Zentralbl Neurochir.* 63 (2): 70-6, 2002.
- Raaymakers TW, Rinkel GJ, Limburg M, Algra A. Mortality and morbidity of surgery for unruptured intracranial aneurysms: a meta-analysis. *Stroke* 29 (8): 1531-8, 1998.
- Rabinstein AA, Friedman JA, Nichols DA, Pichelmann MA, McClelland RL, Manno EM, Atkinson JL, Wijdicks EF. Predictors of outcome after endovascular treatment of cerebral vasospasm. *AJNR Am J Neuroradiol.* 25 (10): 1778-82, 2004.
- Richling B. History of endovascular surgery: personal accounts of the evolution. *Neurosurgery* 59: 30-8, discussion 3-13, 2006.

- Rinkel GJ. Natural history, epidemiology and screening of unruptured intracranial aneurysms. *J Neuroradiol.* 35 (2): 99-103, 2008.
- Ruigrok YM, Rinkel GJ, Wijmenga C. Genetics of intracranial aneurysms. *Lancet Neurol.* 4 (3): 179-89, 2005.
- Rytlefors M, Enblad P, Kerr RS, Molyneux AJ. International subarachnoid aneurysm trial of neurosurgical Clipping versus endovascular Coiling: subgroup analysis of 278 elderly patients. *Stroke* 39 (10): 2720-6, 2008.
- Saini S, Stark DD, Hahn PF, Bousquet JC, Introcasso J, Wittenberg J, Brady TJ, Ferrucci JT Jr. Ferrite particles: a superparamagnetic MR contrast agent for enhanced detection of liver carcinoma. *Radiology* 162 (1 Pt 1): 217-22, 1987.
- Saito R, Sugawara T, Mikawa S, Fukuda T, Kohama M, Seki H. Pupil-sparing oculomotor nerve paresis as an early symptom of unruptured internal carotid-posterior communicating artery aneurysms: three case reports. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)* 48 (7): 304-6, 2008.
- Saunders R. Static magnetic fields: animal studies. *Prog Biophys Mol Biol.* 87 (2-3): 225-39, 2005.
- Schenck JF, Dumoulin CL, Redington RW, Kressel HY, Elliott RT, McDougall IL. Human exposure to 4.0-Tesla magnetic fields in a whole-body scanner. *Med Phys.* 19 (4): 1089-98, 1992.
- Schenck JF. Physical interactions of static magnetic fields with living tissues. *Prog. Biophys. Molec. Biol.* 87: 185-204, 2005.
- Schievink WI. Intracranial aneurysms. *N Engl J Med.* 336: 28-39, 1997.
- Schulze K, Koch A, Petri-Fink A, Steitz B, Kamau S, Hottiger M, Hilbe M, Vaughan L, Hofmann M, Hofmann H, von Rechenberg B. Uptake and biocompatibility of functionalized poly(vinylalcohol) coated superparamagnetic maghemite nanoparticles by synoviocytes in vitro. *J Nanosci Nanotechnol.* 6 (9-10): 2829-40, 2006.
- Serbinenko FA. Balloon catheterization and occlusion of major cerebral vessels. *J Neurosurg.* 41 (2): 125-45, 1974.
- Shapiro M, Babb J, Becske T, Nelson PK. Safety and Efficacy of Adjunctive Balloon Remodeling during Endovascular Treatment of Intracranial Aneurysms: A Literature Review. *AJNR Am J Neurorad.* 2008.
- Sharma BS, Gupta A, Ahmad FU, Suri A, Mehta VS. Surgical management of giant intracranial aneurysms. *Clin Neurol Neurosurg.* 110 (7): 674-81, 2008.

- Stark DD, Weissleder R, Elizondo G, Hahn PF, Saini S, Todd LE, Wittenberg J, Ferruci JT Jr. Superparamagnetic iron oxide: clinical application as a contrast agent for MR imaging of the liver. *Radiology* 168: 297-302, 1988.
- Sundt TM Jr, Whisnant JP. Subarachnoid hemorrhage from intracranial aneurysms. Surgical management and natural history of disease. *N Engl J Med.* 299 (3): 116-22, 1978.
- Tartaj P, Del Puerto Morales M, Veintemillas-Verdaguer S, Gonzalez-Carreno T, Serna CJ. The preparation of magnetic nanoparticles for applications in biomedicine. *J. Phys. D: Appl. Phys.* 36: R182-R197, 2003.
- Tenforde TS. Magnetically induced electric fields and currents in the circulatory system. *Prog. Biophys. Molec. Biol.* 87: 279-288, 2005.
- Teodori L, Albertini MC, Ugucioni F, Falcieri E, Rocchi MB, Battistelli M, Coluzza C, Piantanida G, Bergamaschi A, Magrini A, Mucciato R, Accorsi A. Static magnetic fields affect cell size, shape, orientation, and membrane surface of human glioblastoma cells, as demonstrated by electron, optic, and atomic force microscopy. *Cytometry A.* 69 (2): 75-85, 2006.
- Van der Wee N, Rinkel GJ, Hasan D, van Gijn J. Detection of subarachnoid haemorrhage on early CT: is lumbar puncture still needed after a negative scan? *J Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 58 (3): 357-9, 1995.
- Van Gijn J, Kerr RS, Rinkel G. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 369: 306-318, 2007.
- Voltairas PA, Fotiadis DI, Michalis LK. Hydrodynamics of magnetic drug targeting. *J Biomech.* 35 (6): 813-21, 2002.
- Weiss A, Witte H. *Magnetochemie, Grundlagen und Anwendungen.* Weinheim: Verlag Chemie, 1973.
- Weissleder R, Hahn PF, Stark DD, Rummeny E, Saini S, Wittenberg J, Ferruci JT Jr. MR Imaging of splenic metastases: ferrite enhanced detection in rats. *Radiology* 149: 723-726, 1987.
- Weissleder R, Hahn PF, Stark DD, Elizondo G, Saini S, Todd LE, Wittenberg J, Ferruci JT Jr. Superparamagnetic iron oxide: enhanced detection of focal splenic tumors with MR Imaging. *Radiology* 169: 399-403, 1988.
- Weissleder R, Stark DD, Engelstad BL, Bacon BR, Compton CC, White DL, Jacobs P, Lewis J. Superparamagnetic iron oxide: pharmacokinetics and toxicity. *AJR Am J Roentgenol.* 152 (1): 167-73, 1989.

- Wermer MJ, Van der Schaaf IC, Velthuis BK, Algra A, Buskens E, Rinkel GJ, ASTRA Study Group. Follow-up screening after subarachnoid haemorrhage: frequency and determinants of new aneurysms and enlargement of existing aneurysms. *Brain* 128 (Pt 10): 2421-9, 2005.
- Wermer MJ, Van der Schaaf IC, Algra A, Rinkel GJ. Risk of rupture of unruptured intracranial aneurysms in relation to patient and aneurysm characteristics: an updated meta-analysis. *Stroke* 38 (4): 1404-10, 2007.
- WFNS. WFNS scale for SAH classification. *J Neurosurg.* 68: 985-986, 1988.
- Widder KJ, Senyel AE, Scarpelli GD. Magnetic microspheres: a model system of site specific drug delivery in vivo. *Proc Soc Exp Biol Med.* 158 (2): 141-6, 1978.
- Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J 3rd, Meissner I, Brown RD Jr, Piepgras DG, Forbes GS, Thielen K, Nichols D, O'Fallon WM, Peacock J, Jaeger L, Kassell NF, Kongable-Beckman GL, Torner JC, International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet* 362 (9378): 103-10, 2003.
- Wilson MW, Kerlan RK Jr, Fidelman NA, Venook AP, LaBerge JM, Koda J, Gordon RL. Hepatocellular carcinoma: regional therapy with a magnetic targeted carrier bound to doxorubicin in a dual MR imaging/ conventional angiography suite--initial experience with four patients. *Radiology* 230 (1): 287-93, 2004.
- Wolpert SM. In re: „Serbinenko FA. Balloon catheterization and occlusion of major cerebral vessels. *J Neurosurg.* 41 (2): 125-45, 1974.”. *AJNR Am J Neuroradiol.* 21 (7): 1359-60, 2000.
- Wuang SC, Neoh KG, Kang ET, Pack DW, Leckband DE. HER-2-mediated endocytosis of magnetic nanospheres and the implications in cell targeting and particle magnetization. *Biomaterials* 29 (14): 2270-9, 2008.
- Yasargil MG. Clinical considerations, surgery of the intracranial aneurysms and results. Vols 1 and 2 *Microneurosurgery.* Stuttgart: Thieme, 1984a.
- Yasargil MG. Microsurgical anatomy of the basal cisterns and vessels of the brain. Diagnostic studies, General operative techniques and pathophysiological considerations of the intracranial aneurysms. Stuttgart: Thieme, 1984b.
- Yellen BB, Forbes ZG, Halverson DS, Fridman G, Barbee KA, Chorny M, Levy RJ, Friedman G. Targeted Drug Delivery to Magnetic Implants for Therapeutic Applications. *J Magn. Magn. Mat.* 293: 647-654, 2005.

Abkürzungsverzeichnis

A	Fläche
A.	Arteria
A. carotis int.	Arteria carotis interna
A. carotis com.	Arteria carotis communis
A. cerebri ant.	Arteria cerebri anterior
A. cerebri med.	Arteria cerebri media
A. cerebri post.	Arteria cerebri posterior
A. com. ant.	Arteria communicans anterior
A. com. post.	Arteria communicans posterior
Abb.	Abbildung
AC	Arteria cerebri anterior
A/m	Ampere pro Meter
Ao	Aorta
ATENA (-study)	Immediate Clinical Outcome of Patients Harboring Unruptured Intracranial Aneurysms Treated by Endovascular Approach- Study
<i>B</i>	Induktion, Flussdichte (Einheit Tesla)
<i>B_a</i>	ursprüngliche Induktion
<i>B_i</i>	neue Induktion
<i>B`</i>	Induktionsbetrag
CCT	Craniale Computertomographie
cm	Zentimeter
cm ³	Kubikzentimeter
CPP	Cerebral Perfusion Pressure
CS -Partikel	Core-Shell-Partikel
DIND	Delayed ischemic neurological deficit
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
EvG	Elastika van Gieson (Färbung)
F	French
Fe(-Färbung)	Eisenfärbung nach Turnbull
Fe ₂ O ₃	Maghemit
Fe ₃ O ₄	Magnetit
FLAIR (-Sequenz)	Fluid attenuation inversion recovery (-Sequenz)
GCS	Glasgow Coma Scale
GDC	Guglielmi detachable coil
GHz	Giga-Hertz
gph	Gallons per hour
h	Stunde
<i>h</i>	Gefäßwanddicke
<i>H</i>	magnetische Feldstärke (Einheit A/m).
HE(-Färbung)	Hämatoxilin-Eosin (-Färbung)
HER-2- Rezeptor	Herceptin-2-Rezeptor
Hz	Hertz
IC	Arteria carotis interna
ICNIRP	International Commission on non-ionizing radiation protection
ICP	Intracranial Pressure
ISAT	International Subarachnoid Aneurysm Trial

ISUIA	International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms
K	Kelvin
kg	Kilogramm
kHz	Kilo-Hertz
l	Liter
LCC	Linke Arteria carotis communis
LP	Lumbalpunktion
LSC	Linke Arteria subclavia
LV	Linke Arteria vertebralis
<i>M</i>	Magnetisierung
m	Meter
μ	magnetische Permeabilität
MAP	Mean arterial blood pressure
MC	Arteria cerebri media
mg	Milligramm
min.	Minuten
ml	Milliliter
mm	Millimeter
μm	Mikrometer
MNP	Magnetische Nanopartikel
μ_r	relative Permeabilitätszahl
MRT	Magnetresonanztomographie
M_s	Sättigungsmagnetisierung
mT	Millitesla
μ_0	magnetische Feldkonstante
n	Anzahl
NaCl	Natriumchlorid
nm	Nanometer
Nr.	Nummer
Op	Operation
PAH	Polyallylamin
PDADMAC-Rho	Polydiallyldimethylammoniumchlorid-Rhodamin
PEG	Polyethylenglykol
PEO	Polyethylenoxid
pH	potentium hydrogenii
PMAA	Polymethacrylat
Post-P comm	vertebrobasiläres Stromgebiet
PSS	Polystyrolsulfonat
PSS-Rho	Polystyrolsulfonat-Rhodamin
P_t	transmuraler Druck
PVA	Polyvinylalkohol
Q	Volumenstrom
r	Radius
RCC	rechte Arteria carotis communis
Re	Reynold'sche Zahl
RHS	Retikulohistiozytäres System
r_i	Innenradius
RSC	rechte Arteria subclavia
RV	rechte Arteria vertebralis
s	Sekunde
SAB	Subarachnoidalblutung
SPIO	Superparamagnetic Iron oxides

T	Tesla
Tab.	Tabelle
T_h	Wandspannung über die Gefäßwanddicke h
U	Units
u.a.	unter anderem
USA	United States of America
USPIO	Ultrasmall superparamagnetic iron oxides
V	Volt
VA	Watt
VAC	Volts alternating currents (Wechselspannung)
vmittel	mittlere Strömungsgeschwindigkeit
Vol.	Volumen
vs.	versus
VV	Vorversuch
v/v	Volumen zu Volumen
VVD	Vorversuch zur Differenzierung
Vx	Versuch x
WFNS	World Federation of Neurosurgical Societies
xv	Volumenssuszeptibilität
ZLG	Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten
5-LO	5-Lipoxygenase
°C	Grad Celsius

Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1** Mediskript, kommentierte Examensfragen GK 3, Mediskriptverlag 2001.
- Abb. 2** Wilkins RH, Rengachary SS. Neurosurgery. McGraw-Hill Book Company, 1984.
- Abb. 3** Ammerer HP et al. Die Behandlung intrakranieller Aneurysmen - eine Herausforderung im Wandel der Zeit. Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie 4 (4): 14-21, 2003.
- Abb. 4** Richling B. Endovaskuläre Verfahren zur Behandlung von intrakraniellen Gefäßmißbildungen oder Aneurysmen. Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie 3 (4): 12-16, 2002.
- Abb. 5** APG Medical Ltd. TM
- Abb. 6** Schematische Zeichnung nach Berry CC, Curtis ASG. Functionalisation of magnetic nanoparticles for applications in biomedicine. J. Phys. D: Appl. Phys. 36: R198-R206, 2003. Modifikationen von Oechtering J 2008.
- Abb. 7** Wilson MW, Kerlan RK Jr, Fidelman NA, Venook AP, LaBerge JM, Koda J, Gordon RL. Hepatocellular carcinoma: regional therapy with a magnetic targeted carrier bound to doxorubicin in a dual MR imaging/ conventional angiography suite--initial experience with four patients. Radiology 230 (1): 287-93, 2004. Modifikationen von Oechtering J 2008.
- Abb. 8** Stereotaxis TM
- Abb. 9a, 9b; 15; 16; 17; 33** Fotos von Ludolph A 2008. Modifikationen von Oechtering J 2008
- Abb. 10** Krings T 2006.
- Abb. 11; 21a, b; 22a, b** Neuroradiologie der RWTH Aachen. Modifikationen von Oechtering J 2008.
- Abb. 12; 13; 14; 18; 34; 35** Oechtering J 2008.
- Abb. 19; 20** Neuroradiologie der RWTH Aachen. Modifikationen von Krings T 2007 und Oechtering J 2008.
- Abb. 23a, b; 24; 25** Präparate und Fotos von dem Institut für Neuropathologie der RWTH Aachen, Sellhaus B 2007. Modifikationen von Oechtering J 2008.

**Abb. 26a, b; 27a,
b; 28a, b; 29a, b;
30; 31a, b; 32a, b**

Präparate von dem Institut für Pathologie der RWTH Aachen
Verken B 2007. Fotos und Modifikationen von Oechtering J
2008.

Eigene Publikationen

Oechtering J, Kirkpatrick PJ, Ludolph A, Hans FJ, Sellhaus B, Spiegelberg A, Krings T. Magnetic microparticles for endovascular aneurysm treatment: In vitro and vivo experimental results. *Neurosurgery* 68: 1388-1398, 2011.

Danksagung

Ich möchte mich zunächst sehr herzlich bei Prof. Dr. med Timo Krings sowie bei PD Dr. med Franz-Josef Hans für die Überlassung des Themas, die Planung und Durchführung der Tierversuche und die exzellente Betreuung und Supervision bedanken. Mein Dank gilt zudem Dr. med Alexander Ludolph für die hervorragende Unterstützung bei der Planung und Durchführung der In- vitro- Experimente.

Herrn Prof. Silny und seinen Mitarbeitern aus dem „Forschungszentrum für Elektromagnetische Umweltverträglichkeit“ danke ich sehr herzlich für die erfolgten Magnetfeldmessungen. Mein Dank gilt auch Herrn Peter Verken aus dem Institut für Pathologie für die Anfertigung der histopathologischen Schnitte und die freundliche Einweisung in die bildgebende Dokumentation sowie Herrn Dr. med. Bernd Sellhaus aus dem Institut für Neuropathologie für die Befundung und freundliche Bereitschaft zur Diskussion.

Zudem möchte ich mich für die Hilfe bei technischen Fragen und Computerschwierigkeiten bei Kathrin Oechtering und Sören Haacker sowie für das ausdauernde und gewissenhafte Korrekturlesen bei Catherine Lane, Larissa Haacker und Daniela Wirz bedanken.

Mein besonderer und ausdrücklicher Dank gilt meinen Eltern, die mich stets in allem unterstützt haben

Erklärung § 5 Abs. 1 zur Datenaufbewahrung

Hiermit erkläre ich, dass die dieser Dissertation zu Grunde liegenden Originaldaten

- bei mir, *Johanna Oechtering, Urbanstr.33, 10967 Berlin* hinterlegt sind.

Johanna Oechtering

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Johanna Oechtering
Geburtsdatum	02.02.1983
Geburtsort	Lingen/Ems
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	ledig
Kontaktdaten	johanna.oechtering@charite.de johannaoechtering@web.de

Schulbildung

1989-1993	Grundschule Nödike Meppen
1993-2002	Gymnasium Marianum Meppen
2002	Abitur

Studium

Oktober 2002-Mai 2009	Studium der Humanmedizin an der RWTH Aachen
September 2004	Ärztliche Vorprüfung
Mai 2009	Ärztliche Prüfung und Approbation als Ärztin

Praktisches Jahr

August-Dezember 2007	1. Terial Innere Medizin im Universitätsklinikum Aachen
Dezember 2007-März 2008	2. Terial Neurologie im Universitätsklinikum Aachen
April-Juli 2008	3. Terial Chirurgie im Mayo General Hospital Castlebar, Irland

Beruflicher Werdegang

seit September 2009	Assistenzärztin an der Klinik für Neurologie und Klinische Neurophysiologie- Charite Universitätsmedizin Berlin-Campus Benjamin Franklin
---------------------	--