

Aus dem  
Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Neuroradiologie  
der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen  
(Prof. Dr. med. M. Forsting)

Vorgelegt über den  
Lehrstuhl für Allgemeine Pathologie und Neuropathologie  
am Institut für Tierpathologie der Tierärztlichen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Vorstand: Prof. Dr. med. vet. W. Schmahl

# Evaluierung eines Neurostent-Prototyps am experimentellen Aneurysma-Modell

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde  
der Tierärztlichen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von  
**Nina Parohl, geb. Blechschmid**  
aus Dortmund

München 2007

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Dekan:	Univ.-Prof. Dr. E. P. Märtlbauer
Berichterstatter:	Univ.-Prof. Dr. Schmahl
Korreferent:	Prof. Dr. Knospe
Tag der Promotion:	20. Juli 2007

*Meinem Vater und meinem Schwiegervater gewidmet.*

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>8</b>
1.1	Allgemeine Einleitung . . . . .	8
1.1.1	Subarachnoidalblutung . . . . .	8
1.1.2	Zerebrale Aneurysmen . . . . .	11
1.2	Bildgebung . . . . .	13
1.2.1	Digitale Subtraktionsangiographie . . . . .	13
1.2.2	Magnetresonanztomographie . . . . .	14
1.2.3	Computertomographie . . . . .	15
1.3	Therapie . . . . .	16
1.3.1	Chirurgische oder endovaskuläre Therapie: eine Gegenüberstellung .	17
1.4	Aktuelle Situation . . . . .	19
1.4.1	Gegenwärtiger Stand der Forschung . . . . .	19
1.4.2	Neuentwicklungen . . . . .	23
1.5	Problem: breitbasige Aneurysmen . . . . .	24
1.6	Tierexperimentelle Aneurysmamodelle . . . . .	27
1.7	Übersicht der verfügbaren Modelle . . . . .	28
1.7.1	Diätetische Aneurysmamodelle . . . . .	29
1.7.2	Chirurgische Aneurysmamodelle . . . . .	29
1.7.3	Elastase-induziertes Aneurysmamodell . . . . .	32
<b>2</b>	<b>Zielsetzung und Fragestellung</b>	<b>36</b>
2.1	In-vivo Validierung . . . . .	36
2.2	Kriterien der Handhabung . . . . .	37
2.2.1	Handhabung des Stents . . . . .	37

2.2.2	Stentverhalten während des Coilings . . . . .	37
2.3	Kontrolluntersuchungen mittels CT, MRT und DSA . . . . .	37
2.3.1	Langzeitdurchgängigkeit . . . . .	38
2.3.2	Verschlussqualität und Rekanalisation . . . . .	38
2.4	Histologie . . . . .	38
<b>3</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>39</b>
3.1	Material . . . . .	39
3.1.1	Geräte . . . . .	39
3.1.2	Reagenzien und Medikamente . . . . .	39
3.1.3	Verbrauchsmaterialien . . . . .	40
3.1.4	Versuchstiere . . . . .	41
3.1.5	Endovaskuläres Material . . . . .	42
3.2	Methode . . . . .	46
3.2.1	Narkose . . . . .	46
3.2.2	Aneurysmainduktion . . . . .	47
3.2.3	Präparation für den Zugang der A. femoralis . . . . .	52
3.2.4	Intervention . . . . .	55
3.2.5	Bildgebung . . . . .	58
3.2.6	Sektion . . . . .	61
3.2.7	Histologie . . . . .	61
3.3	Interventionsprotokoll . . . . .	62
3.4	Auswertung . . . . .	62
3.4.1	Physiologische Parameter . . . . .	63
3.4.2	Initiale Aneurysmagröße . . . . .	63
3.4.3	Bewertung der Stenthandhabung . . . . .	64
3.4.4	Bewertung der Stentfreisetzung . . . . .	65
3.4.5	Ablöseverhalten des Stents . . . . .	65
3.4.6	Bewertung des Stentabsetzens . . . . .	65

3.4.7	Stentposition-Beurteilung in der DSA . . . . .	65
3.4.8	Bewertung der Gefäßverformung . . . . .	66
3.4.9	Verschlussqualität des Aneurysmas . . . . .	66
3.4.10	Langzeitdurchgängigkeit . . . . .	66
3.4.11	Umgebungsreaktionen . . . . .	67
3.4.12	DSA Ergebnisse . . . . .	67
3.5	Statistik . . . . .	67
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>68</b>
4.1	Physiologische Parameter . . . . .	68
4.2	Ausfälle . . . . .	69
4.3	Initiale Aneurysmagröße . . . . .	69
4.4	Bewertung der Stenthandhabung . . . . .	71
4.5	Bewertung der Stentfreisetzung . . . . .	72
4.6	Ablöseverhalten des Stents . . . . .	73
4.7	Bewertung des Stentabsetzens . . . . .	73
4.8	Stentposition-Beurteilung in der DSA . . . . .	74
4.9	Bewertung der Gefäßverformung . . . . .	76
4.10	Coiling . . . . .	77
4.11	Verschlussqualität des Aneurysmas . . . . .	78
4.12	Durchmesser des Trägergefäßes . . . . .	79
4.13	Umgebungsreaktionen . . . . .	81
4.14	DSA Ergebnisse . . . . .	81
4.15	MRT Bildgebung . . . . .	86
4.16	CT Bildgebung . . . . .	88
4.17	Histologie . . . . .	89
4.17.1	Makroskopie . . . . .	89
4.17.2	Mikroskopie . . . . .	92

<b>5 Diskussion</b>	<b>95</b>
5.1 Entscheidung für das Elastase-induzierte Aneurysmamodell beim Kaninchen	96
5.2 Das Kaninchen als Versuchstier . . . . .	99
5.3 In-Vivo Validierung des Stents: Beantwortung der Fragen . . . . .	100
5.4 Weitere relevante Fragen . . . . .	110
5.5 Stentbrüche . . . . .	111
5.6 Methodentechnische Probleme . . . . .	113
<b>6 Schlussfolgerung</b>	<b>114</b>
<b>7 Ausblick</b>	<b>117</b>
<b>8 Zusammenfassung</b>	<b>119</b>
<b>9 Summary</b>	<b>120</b>
<b>A Versuchsprotokoll</b>	<b>122</b>
<b>B Abkürzungen</b>	<b>129</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>131</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>134</b>
<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>135</b>
<b>Danksagung</b>	<b>148</b>
<b>Lebenslauf</b>	<b>149</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Allgemeine Einleitung

Spontane Hirnblutungen zeigen in der Klinik vielfältige Erscheinungsbilder. Während eine intrazerebrale Blutung häufig einen subakuten Verlauf ohne Schmerzsymptomatik zeigt, beobachtet man bei einer Subarachnoidalblutung (SAB) in der Regel hochgradige Kopfschmerzen mit oder ohne neurologische Ausfälle. Zunächst muss daher eine bildgebende Diagnostik erfolgen, die Aufschluss über die Art der Blutung geben kann und eine Abgrenzung zu anderen Erkrankungen ermöglicht. Eine der Hauptursachen einer nicht-traumatischen Subarachnoidalblutung liegt in der Ruptur eines Aneurysmas.

### 1.1.1 Subarachnoidalblutung

Die Subarachnoidalblutung ist eine zerebrale Blutung. Sie kennzeichnet einen lebensbedrohlichen Krankheitszustand, bei dem es zu Blutungen in die äußeren Liquorräume zwischen der Arachnoidea und der Pia mater kommt.

Bei 5-7 % aller akuten Schlaganfälle findet man eine SAB, wobei in besonderem Maße junge Patienten betroffen sind.

Während die Inzidenz weltweit bei 10-12/100.000 Einwohnern liegt, ist diese in Asien (Japan) und Skandinavien (Finnland) mit bis zu 23/100.000 Einwohnern deutlich höher.

Mit 80-85 % (Barth, 2000; Wanke u. a., 2003a; Raabe u. a., 2003) stellt ein geplatztes Hirnaneurysma der basalen Hirnarterien mit Abstand die häufigste nicht-traumatische Ursache einer SAB dar. Typischerweise kommt es dabei zu Blutungen in die arachnoidalen Zisternen, bei 20 % der Patienten jedoch auch zu solchen in das Hirnparenchym (intrazerebrale Blutung). Seltener findet man intraventrikuläre Blutungen oder ein subdurales Hämatom aufgrund einer Einblutung in den Subduralraum.

Die Prävalenz nicht rupturierter Aneurysmen wird auf 1-2 % geschätzt. Aus Autopsiestudien geht hervor, dass ca. 1-9 % der Patienten ein Aneurysma besaß (Housepian u. Pool, 1958; Inagawa, 1990). Frauen sollen häufiger betroffen sein als Männer. Das hauptsächliche Alter, in dem die Patienten eine SAB erleiden, liegt zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr (Henkes u. a., 2006; McCormick u. Acosta-Rua, 1970; Inagawa, 1997; Juvela, 2002a; Leblanc, 1996). Eine stattgefundene Subarachnoidalblutung bei mindestens zwei Familienangehörigen ersten Grades erhöht das Risiko für eine SAB auf ein relatives Risiko von über 4, das Alter, in dem die SAB stattfindet sinkt auf unter 40 Jahre (Ronkainen u. a., 1995).

Sofern bei zwei oder mehr Verwandten ersten Grades eine SAB aufgetreten ist, sollte ein Aneurysmascreening erfolgen, da die Prävalenz eines nichtrupturierten Aneurysmas bei ca.

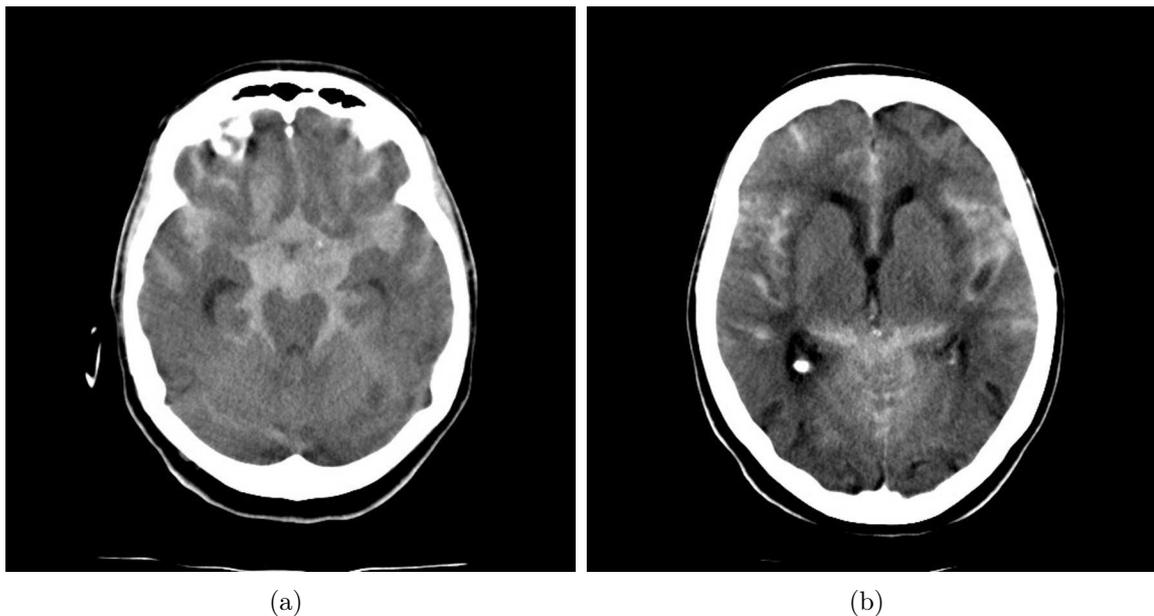
8 % liegt (Raabe u. a., 2003; Wanke u. a., 2003c).

Sehr selten verursachen eine arteriovenöse Malformation, noch seltener eine intradurale Wanddissektion hirnversorgender Arterien, eine zerebrale Sinusvenenthrombose, Vasculitiden oder Gerinnungsstörungen eine SAB. Bei 15-20 % sind allerdings keine Blutungsursachen feststellbar (Wanke u. a., 2003a).

Das Mittel der Wahl für die Diagnosestellung SAB stellt das Schädel-CT mit einer Sensitivität von 85-100 % dar (Wanke u. a., 2003a; Eberhardt u. a., 1997; Kouskouras u. a., 2004; Rohnert u. a., 1998). Lediglich bei einer bereits über fünf Tage zurückliegenden Blutung wird die MRT gewählt (Wiesmann u. a., 2002). Sollte sich computertomographisch keine SAB nachweisen lassen, wird bei entsprechender Klinik eine Liquoruntersuchung unbedingt notwendig (Sidman u. a., 1996).

Bei gesichertem Nachweis einer Blutung muss dann die Abklärung der Blutungsquelle mittels Panangiographie erfolgen.

Die Abbildung 1.1 zeigt in zwei Schichten eine hochgradig ausgeprägte SAB bei einer 40-jährigen Frau. Das Blut stellt sich hyperdens zum Hirngewebe dar.



**Abbildung 1.1:** Subarachnoidalblutung im CT

Die SAB ist durch eine hohe Morbidität und eine hohe Mortalität gekennzeichnet. Die Mortalität liegt bei durchschnittlich 20-25 %, steigt jedoch beispielsweise bei einem subarachnoidalen Blutvolumen von über 100 ml auf 90 % an (Reith, 1999).

Erste Symptome einer akuten Subarachnoidalblutung stellen in einem Großteil der Fälle ein schlagartiger nie da gewesener Kopfschmerz, der als Vernichtungskopfschmerz bezeichnet wird, dar. In der Regel tritt dieser diffus, teilweise jedoch auch betont okzipital oder

frontal auf. Daneben beobachtet man häufig Nackensteife, Nausea und Erbrechen sowie teilweise fokale neurologische Ausfallsymptome, die mit oder ohne Bewusstseinsstörungen einhergehen können. Hierunter versteht man unter anderem okulomotorische Störungen, sensomotorische Hemisynndrome, Aphasie und Hemianopsie. Man findet für bestimmte Lokalisationen typische klinische Symptome auf Grund der Lokalisation des Aneurysmas vor. So können bei einer Ruptur an der A. communicans anterior beide Frontallappen betroffen sein und damit schwere neuropsychologische Störungen wie Abulie, Enthemmung und Kurzzeitgedächtnisstörungen hervorgerufen werden (Barth, 2000).

Die häufigsten nicht-neurologischen Störungen sind solche des Herz-Kreislauf-Systems, mit 15-20% insbesondere eine arterielle Hypertonie, die jedoch auch vorbestehend sein kann. Daneben findet man zeitweise auch subakute Verläufe einer SAB, die ohne relevante Schmerzsymptomatik einhergehen.

Der Schweregrad einer SAB wird anhand der Hunt & Hess-Skala (1968) beurteilt.

- I asymptomatische oder leichte Kopfschmerzen und Meningismus
- II mäßige bis starke Kopfschmerzen, Meningismus, keine neurologischen Ausfälle außer Hirnnervensymptomen
- III Benommenheit, Verwirrtheit oder leichtes neurologisches Defizit
- IV Sopor, mäßige bis schwere Hemiparese, vegetative Störungen
- V Koma, Dezerebrationszeichen, moribund

Komplikationen der SAB sind epileptische Anfälle durch Raumforderungsdefekte des Aneurysmas und/oder der Blutung, intraparenchymales Hämatom, Hydrozephalus, neurogenes Lungenödem und Meningitiden und/oder Pneumonien.

Die wichtigsten Komplikationen stellen Nachblutungen und arterielle Spasmen dar. Bei den arteriellen Spasmen geht man davon aus, dass diese vorrangig durch Blutabbauprodukte in den ersten 4-14 Tagen (Wanke u. a., 2003a) entstehen und sich nach 12-14 Tagen wieder zurück bilden, bis dahin jedoch zu schweren ischämischen Hirnschäden führen können. Nikotin, Alkoholkonsum und Hyperglykämien sind prädisponierende Faktoren für derartige Vasospasmen (Barth, 2000).

Die Nachblutung ist die zweite gravierende Komplikation. Rezidivblutungen treten, sofern sie vorkommen, in 50% der Fälle frühzeitig auf, so dass die Versorgung der Blutungsstelle, beziehungsweise der Verschluss des rupturierten Aneurysmas innerhalb von 72 Stunden erfolgen sollte. Während das Nachblutungsrisiko am ersten Tag 40% beträgt, sinkt es in den folgenden vier Wochen auf ca. 1-2% pro Tag und innerhalb der kommenden 9-12 Monate auf 2-3% jährlich, um sich dann bei diesem Wert zu stabilisieren.

Neben dem Verschluss des rupturierten Aneurysmas steht die Behandlung der posthämorrhagischen, systemischen Störungen sowie die Vorbeugung und Therapie der zerebralen

Komplikationen im Vordergrund. Hierzu werden die Kopfschmerzen therapiert. Bei Agitiertheit kann eine Sedation notwendig werden. Der arterielle Blutdruck sollte im Normbereich beziehungsweise bei Hypertonikern im erhöhten Normbereich gehalten werden. Kortikosteroide und Ca-Antagonisten können zur Ödemtherapie, Zytoprotektion und Vasospasmusprophylaxe zum Einsatz kommen. Im Falle eines Komas werden eine Kontrolle und Stabilisierung des Kreislaufs sowie die künstliche Beatmung notwendig. Eine externe Ventrikeldrainage ist angezeigt, sofern ein Hydrocephalus vorliegt; eine Kraniotomie wird erforderlich, wenn sich ein raumforderndes, lebensbedrohendes Hämatom entwickelt hat (Wanke u. a., 2003a).

Sofern der Patient die Folgen der SAB überlebt hat, erfolgt die Einleitung von Rehabilitationsmaßnahmen, die an den momentanen Zustand des Patienten angepasst werden. Die Prognose eines SAB-Patienten hängt ganz entscheidend von dem initialen ischämischen Schaden und der Fähigkeit ab, die durch Durchblutungsstörungen resultierenden Schäden zu kompensieren. Das Ausmaß der Blutung wird vor allen Dingen durch die Größe der Rupturstelle und dem Widerstand der umgebenden Strukturen beeinflusst. Jüngere Patienten besitzen in der Regel eine bessere Prognose als ältere.

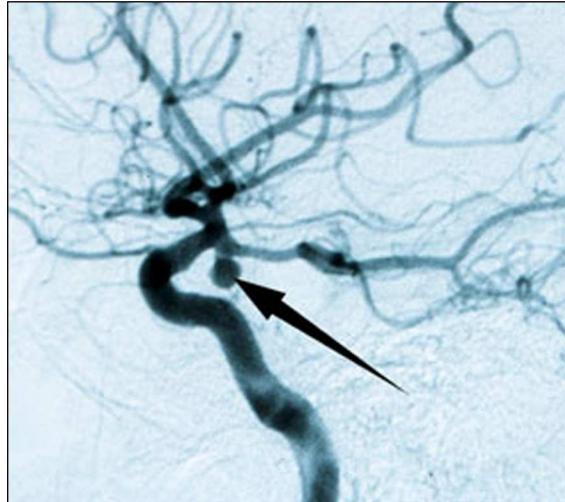
Aus der Literatur geht hervor, dass ca. 33 % der Patienten bereits vor dem Eintreffen im Krankenhaus stirbt. Von den Überlebenden 67 % stirbt das erste Drittel während des Krankenhausaufenthaltes und das zweite Drittel besitzt lebenslang persistierende neurologische und neuropsychologische Defizite. Somit werden lediglich 22 % der Patienten beschwerdefrei und können ihr ehemaliges soziales und berufliches Leistungsniveau wieder erreichen (Mayberg u. a., 1994; Reith, 1999; Wanke u. a., 2003c).

### 1.1.2 Zerebrale Aneurysmen

Hirngefäßaneurysmen stellen eine umschriebene Ausweitung eines arteriellen Blutgefäßes dar, die durch eine erworbene oder angeborene Schwäche der Tunica media muscularis, besonders im Bereich einer Teilungsstelle einer basalen Hirnarterie entstehen. Durch den arteriellen Druck kommt es zu einer Ausstülpung, die nur aus Endothel und Adventitia, selten aus Elastika- oder Muskelfasern besteht. Zu 98 % handelt es sich dabei um sackförmige (sakkuläre), aus kleinem Hals und kugeligem Fundus bestehende Aussackungen, selten um fusiforme Aneurysmen. Aneurysmen treten bei Autopsiestudien bei ca. 5 % der Bevölkerung auf und stellen die häufigste Ursache der Subarachnoidalblutung dar. Die folgende Abbildung 1.2 zeigt die digitale Subtraktionsangiographie eines Aneurysmas am Ramus communicans posterior.

Man unterscheidet basierend auf den durchschnittlichen Aneurysmadurchmessern drei Aneurysmagrößen: kleine mit weniger als 10 mm, große mit einer Größe von 10-25 mm und Riesenaneurysmen mit einer Ausdehnung von über 25 mm. Mittelgroße Aneurysmen (um 7 mm) besitzen das höchste Blutungsrisiko (Barth, 2000), während Riesenaneurysmen, insbesondere durch die raumfordernden Prozesse, zur Symptomatik führen (Grunwald u. a., 2002; Wanke u. a., 2003c).

Mehr als 80 % der intrakraniellen Aneurysmen sind im vorderen Hirnkreislauf (im Strom-



**Abbildung 1.2:** Unbehandeltes, humanes Aneurysma

gebiet der A. carotis interna) lokalisiert, lediglich 15-20 % im hinteren, hier besonders an der Basilarisspitze.

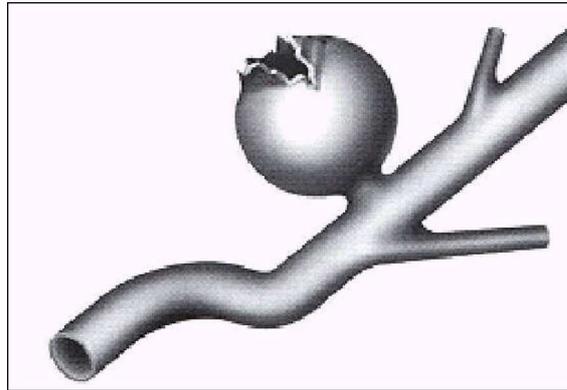
Im Bereich der A. communicans anterior findet man Aneurysmen zu 41 %, an der A. carotis interna zu 31 % und an der A. cerebri media zu 18 % vor. Diese Gefäße stellen damit die Hauptprädispositionsstellen dar (Barth, 2000; Grunwald u. a., 2002; Chason u. Hindman, 1958; Inagawa u. Hirano, 1990a,b).

Die Häufigkeit multipler Aneurysmen variiert nach Studienlage: nach Barth et. al zu 12-15 %, nach anderen Autoren (Reith, 1999; Wanke u. a., 2003a; Grunwald u. a., 2002) zu 15-20 % beziehungsweise zu 5-33 % (Nehls u. a., 1985; Rinne u. a., 1994). Mit arteriovenösen Malformationen sind Aneurysmen hingegen lediglich zu 1 % vergesellschaftet.

Eine Aneurysmaruptur, schematisch in Abbildung 1.3 dargestellt, kann zwar durch körperliche Anstrengungen wie Sport oder Koitus ausgelöst werden, immer wieder treten jedoch auch Rupturen in Ruhephasen oder im Schlaf auf. Die Rupturstelle befindet sich in der Regel an der Kuppe des Aneurysmas. Die Dauer und die Intensität der resultierenden Subarachnoidalblutung sind für den entstehenden Hirnschaden von erheblicher Bedeutung.

Risikofaktoren für Aneurysmen stellen neben angeborenen und anlagebedingten Gefäßwanddefekten insbesondere Arteriosklerose, Bluthochdruck, Alkohol- und Nikotinabusus dar. Daneben beobachtet man bei bestimmten Systemerkrankungen wie dem Marfan-Syndrom, dem Ehler-Danlos-Syndrom, der tuberösen Sklerose und weiteren ein gehäuftes Auftreten von intrakraniellen Aneurysmen (Stehbens, 2000, 1998; Yamazoe u. a., 1990; Teunissen u. a., 1996; Juvela u. a., 2001; Weir u. a., 1998; Wiebers u. Torres, 1992; Huston u. a., 1996; Juvela, 2002a; Qureshi u. a., 1998; Stehbens, 1981).

Das Blutungsrisiko nicht rupturierter, zufällig entdeckter Aneurysmen liegt bei großen Aneurysmen bei 1-3 % pro Jahr, bei kleinen hingegen bei unter 1 % (Juvela, 2002a,b; Raghavan



**Abbildung 1.3:** Schematische Darstellung einer Aneurysmaruptur

u. a., 2005; Wiebers u. a., 2003; Raabe u. a., 2003). Zu einer Therapie solcher Aneurysmen rät man, je nach Größe und Lokalisation des Aneurysmas sowie dem Alter des Patienten. Alternativ ist lediglich die weitergehende Beobachtung des asymptomatischen Aneurysmas, allerdings mit dem Risiko einer spontanen Blutung, angezeigt.

Die Therapie eines rupturierten Aneurysmas richtet sich neben dem Zustand des Patienten (Alter und klinischer Zustand) vor allem nach dem Aneurysma selbst. Lokalisation, Größe und Morphologie führen hier zur Entscheidung zwischen der operativen Ausschaltung mittels Clipping oder der endovaskulären Therapie unter Einsatz verschiedener Materialien und Methoden. In seltenen Fällen kann auch eine kombinierte Therapie angezeigt sein.

## 1.2 Bildgebung

### 1.2.1 Digitale Subtraktionsangiographie

Die Digitale Subtraktionsangiographie (DSA) ist ein Röntgenverfahren, bei dem eine kontrastreiche Darstellung der Blutgefäße vorgenommen wird. Die modernen bildgebenden Verfahren MRT und CT nehmen mittlerweile zwar eine bedeutende Stellung in der Radiologie ein, haben die DSA jedoch bei der Diagnostik im Rahmen von Aneurysmen und deren Therapie, als Goldstandard noch nicht verdrängen können (Diener u. a., 2004).

In der Regel nimmt man eine Angiographie in Kathetertechnik vor, bei der ein dünner Kunststoffkatheter in Seldinger-Technik perkutan in das Arteriensystem eingebracht wird. Dies erfolgt hauptsächlich transfemorale, kann jedoch zum Beispiel auch transaxillare oder transbrachiale durchgeführt werden. Über den Katheter wird nachfolgend Röntgen-Kontrastmittel in die interessierende Gefäßregion injiziert. Dabei werden zunächst so genannte Leerbilder (ohne Kontrastmittel) und im Anschluss daran Füllungsbilder (mit Kontrastmittel) erstellt. Durch Subtraktion der Leerbilder von den Füllungsbildern und die computergesteuerte technische Verarbeitung entstehen digitalisierte Aufnahmen, die im Idealfall ausschließlich die kontrastierten Blutgefäße zeigen. Für die Darstellung extrakra-

nieller Gefäße kann auch eine intravenöse Kontrastmittelapplikation erfolgen, allerdings ist die Kontrastierung dann insgesamt deutlich schwächer, da das Kontrastmittel im Kreislauf verdünnt wird (Sartor, 2006). Beim Einsatz im Kaninchen spielt dies jedoch auf Grund des geringen Blutvolumens eine untergeordnete Rolle. In diesem Fall ist die Kontrastierung auch bei der intravenösen Verabreichung ausreichend hoch.

Neben den diagnostischen Möglichkeiten, die dieses Verfahren bietet, wird die DSA für die minimal-invasive Therapie in der Radiologie und Neuroradiologie eingesetzt. Für Interventionen wird zur zielgenauen Positionierung die so genannte Road-Map-Technik verwendet, bei der das angiographische Bild während der Untersuchung erhalten bleibt und der Untersuchende das Gefäßsystem wie entlang einer Straßenkarte sondieren kann.

Komplikationen in der DSA sind fast ausschließlich thrombembolischer Natur. Komplikationen bei der DSA wie zum Beispiel Blutungen an der Punktionstelle, Gefäßverletzungen oder thrombembolische Geschehen treten in weniger als 1 % der Fälle auf. Bei einer arteriosklerotischen Grunderkrankung ist das Angiographierisiko jedoch erwartungsgemäß etwas höher (Sartor, 2006).

### 1.2.2 Magnetresonanztomographie

Bei der Magnetresonanztomographie (MRT) handelt es sich um ein Schnittbildverfahren, das seit den 80er Jahren in der Routinediagnostik zerebrovaskulärer Erkrankungen etabliert wurde. Man findet verschiedene Techniken bei der Gefäßdarstellung in der MRT vor. In der klinischen Routine arbeitet man hauptsächlich mit der Time-of-Flight-Angiographie (TOF-MRA) und der kontrastmittelunterstützten MRA (KM-MRA) (Bosmans u. a., 2001). Klinisch findet die zerebrale MRA heutzutage besonders in der Diagnostik von Stenosen der supraaortalen Gefäße und in der nicht-invasiven Abklärung zerebraler Gefäßmalformationen Anwendung.

Die KM-MRA stellt eine dreidimensionale Bildgebung bei selektiver Darstellung des arteriellen Gefäßsystems dar (Goyen u. Ruehm, 2004). Die Kontrastmittelunterstützte MRA ähnelt damit der DSA. Die Möglichkeit zervikale und zerebrale Gefäße darzustellen, wurde durch die Entwicklung dieser Technik erheblich erweitert (Creasy u. a., 1990). Die kontrastangehobene MRA ermöglicht eine schnelle und zuverlässige Darstellung des Aortenbogens sowie der extra- und intrakraniellen Gefäße. Durch ihre hohe Bildqualität, das große Untersuchungsfeld und die ultrakurzen Untersuchungszeiten ist diese Methode besonders attraktiv. Die notwendige Kontrastmittelapplikation, die dadurch entstehenden höheren Kosten und die erheblichen Anforderungen an die Hardware stellen die einzigen Nachteile der KM-MRA dar.

Bei der Time-of-Flight Technik erfolgt die Untersuchung intrakranieller Gefäße ohne Kontrastmitteleinsatz. Es werden fließende Protonen bildhaft erfasst und somit entsteht im Unterschied zur DSA kein Füllungsbild, sondern ein Flussbild.

Verschiedene Nachbearbeitungsmethoden ermöglichen die Darstellung der gewonnenen Daten als dreidimensionalen Volumendatensatz in beliebiger Projektion (Maximum-Intensity-

Projektions-Methode, MIP) oder überlagerungsfrei als so genannte multiplanare Reformatierung (MPR).

Bei der MPR wird eine neue Schnittführung definiert und ein Schnittbild berechnet, um komplexe Gefäßsysteme detailliert untersuchen und die Ergebnisse in wenigen Bildern dokumentieren zu können.

Die MRA spielt bei der Akutdiagnostik einer SAB zwar keine Rolle, kommt jedoch bei nicht-rupturierten Aneurysmen immer stärker zum Einsatz (Metens u. a., 2000). Hierzu wird auf Grund ihrer hohen Auflösung vorrangig die TOF-MRA verwendet.

Die Aneurysmagröße limitiert den Einsatz der Time-of-Flight MRA, da Aneurysmen mit einem Durchmesser unter 4 mm dem Nachweis entgehen können.

Bei Personen mit einer erhöhten Inzidenz zerebraler Aneurysmen ist die MR-Angiographie die Methode der Wahl für das nicht-invasive Screening. Auch endovaskulär therapierte Aneurysmen werden vorzugsweise mit Hilfe der MRA verlaufskontrolliert. Die bisher eingesetzten Materialien (Platinspiralen, Stents, Flüssigembolisate) sind MRT kompatibel (Saatci u. a., 2003).

### 1.2.3 Computertomographie

Bei der Computer-Tomographie (CT) handelt es sich um ein spezielles Röntgenverfahren, das Querschnittsbilder des Körpers liefert.

Durch die schnelle Entwicklung verbessern sich insbesondere die Bildqualität und die Aufnahmezeit immer weiter und machen diese Technik damit zu einem etablierten und wertvollen Verfahren in der Radiologie. Bei den modernen Spiral-CTs wird der Patient entlang seiner Längsachse durch die Strahlenebene transportiert, während eine rotierende Strahledetektoreinheit das abgeschwächte Röntgensignal empfängt. Die verschiedenen Strukturen des Körpers (Haut, Fett, Muskeln, Knochen etc.) schwächen das Signal unterschiedlich stark ab. Der Vergleich zwischen der ausgesandten und empfangenen Strahlungsintensität wird mittels eines mathematischen Verfahrens computergestützt in einen Volumendatensatz umgerechnet. Mit diesem können dann sowohl Schnittbilder, als auch nach einer Rekonstruktion dreidimensionale Ansichten erstellt werden (Sartor, 2006).

Durch die Verwendung von Mehrschicht-Spiral-CTs wird nicht nur die Untersuchungsgeschwindigkeit verringert, sondern auch Rekonstruktionen in allen beliebigen Bildebenen ermöglicht.

Bei der CT-Angiographie handelt es sich um eine spezielle Technik der Computertomographie, die detaillierte Querschnittsaufnahmen nach Kontrastmittelgabe liefert. Es werden je nach Untersuchungszeitpunkt nach der Kontrastmittelgabe die Arterien und/oder Venen kontrastiert dargestellt. Nachfolgend kann aus den gewonnen Bilddaten ein dreidimensionales Bild der Blutgefäße erstellt werden (Sartor, 2006).

Trotz der Strahlenexposition rechtfertigt die hohe Aussagekraft der entstehenden Bilder in

einer Vielzahl der Fälle die Anwendung der Computertomographie.

Die CT zeigt bei typischer Symptomatik sehr zuverlässig das subarachnoidale Blut im Fall einer SAB. Zur Klärung der Blutungsquelle und der weiteren Planung der endovaskulären Therapie kann die CTA eingesetzt werden. Vor allen in der Akutdiagnostik besitzen CT und CTA einen hohen Stellenwert. Die konventionelle Angiographie klärt weitere Fragen zur Lokalisation des Aneurysmas, kann weitere eventuell in CTA und MRA nicht erkennbare Aneurysmen darstellen und dient der endgültigen Interventionsplanung (Diener u. a., 2004).

### 1.3 Therapie

Die minimal invasive Therapie hat in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen, so auch im Bereich der interventionellen Neuroradiologie, die die konventionellen Behandlungsmethoden der Aneurysmathherapie (Clipping) zunehmend ersetzt. Nicht nur die gute Akzeptanz dieser Behandlungsformen durch die Patienten, sondern auch die sich verringernden Liegezeiten und der damit sinkende Kostenfaktor der Krankenhäuser, beschleunigten diese Entwicklungen und regen weiterhin die enorme Forschung in diesem Bereich an. So wird die durchschnittliche Liegezeit bei einem nicht rupturierten Aneurysma beispielsweise von 7,7 Tage auf 5 Tage reduziert (Johnston u. a., 2000). Daraus resultiert je nach Behandlungsaufwand eine Kostenreduktion in einer Höhe von bis zu 13 000 US\$ gegenüber der chirurgischen Therapie.

Anfang der 90er Jahre stellte die neurochirurgische OP noch die einzig verfügbare Behandlungsmöglichkeit eines Aneurysmas dar. Dabei wird die Schädelkalotte zunächst eröffnet, nachfolgend das aneurysmatragende Gefäß freigelegt und das Aneurysma abschließend mit einem Gefäßclip, der am Aneurysmahals aufgesetzt wird, ausgeschaltet.

Die endovaskulären Methoden haben die Operation heutzutage in einigen Lokalisationen abgelöst und die Forschung zielt zudem auf eine Erweiterung der Therapieoptionen im Hinblick auf Materialien und Methoden ab, um sämtliche Lokalisationen und Konfigurationen von Aneurysmen behandeln zu können.

Für die endovaskuläre Therapie wird ein spezieller Mikrokatheter über den arteriellen Gefäßweg in das Aneurysma vorgeschoben und dieses mit Platinspiralen versorgt, die in Größe und Konfiguration dem Aneurysma angemessen sind. So sind seit Beginn der 90er Jahre Mikrokatheter, die eine Sondierung nahezu jedes Aneurysmas sowie Mikrospiralen die einen Verschluss desselben erlauben, im Einsatz. Eine wichtige Entwicklung der Platinspiralen lag im Ablösesystem, das es heutzutage ermöglicht, die Spiralen vor dem endgültigen Ablösen wieder einzuholen und erneut zu platzieren.

Aber auch heute stellen bestimmte Aneurysmen, besonders in Abhängigkeit von ihrer Konfiguration, Größe und/oder Lage zum Trägergefäß, noch Behandlungsschwierigkeiten für die minimal invasive Therapie dar. Auch hier kommt weiterhin die operative Methode, das so genannte Clipping, zum Einsatz. Neben der Behandlung rupturierter Aneurysmen stellt auch die Therapie asymptomatischer, nicht rupturierter Hirngefäßaneurysmen einen wichtigen Zweig der interventionellen Radiologie dar.

### 1.3.1 Chirurgische oder endovaskuläre Therapie: eine Gegenüberstellung

Die endovaskuläre Therapie nahm nicht nur seit Beginn der 90er Jahre zunehmend Einzug in die Behandlung intrakranieller Aneurysmen, sondern hat seit 2002 das neurochirurgische Clipping als Standardtherapie abgelöst (Hadjivassiliou u. a., 2001; Raaymakers u. a., 1998; ISUIA, 1998). Insbesondere der Einsatz neuartiger, verbesserter Materialien hat dazu beigetragen, dass Aneurysmen bisher unzugänglicher Lokalisationen immer besser erreicht und damit therapiert werden können. Dabei wird die Entscheidung zwischen der konventionellen, chirurgischen Operation und der minimal invasiven, endovaskulären Therapie intrakranieller Aneurysmen auch heute noch durch verschiedenste Faktoren beeinflusst.

Der wichtigste Vorteil der endovaskulären Therapie scheint in dem im Verhältnis zur chirurgischen Methode besseren Outcome der Patienten nach der Behandlung zu liegen, so dass die so genannte ISAT-Studie (International Subarachnoid Hemorrhage Aneurysm Trial; kontrollierte, prospektive Studie zum Behandlungsrisiko rupturierter Aneurysmen) aus ethischen Gründen vorzeitig abgebrochen wurde (Murayama u. a., 2003; Raymond u. a., 2003a; Sluzewski u. a., 2003; Molyneux u. a., 2002). In dieser Studie wurde bereits nach 2143 von 2500 Patienten deutlich, dass die relative Risikoreduktion für Behinderung und Tod nach einem Jahr in der endovaskulären Gruppe um 22,6 % niedriger lag als bei den chirurgisch behandelten Patienten (Molyneux u. a., 2002).

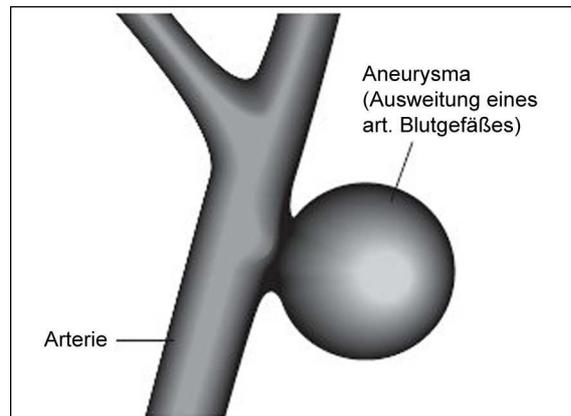
Vergleicht man die Morbidität und Mortalität der beiden Behandlungsmethoden mit Hilfe der Studien von Raaymakers et al. (Raaymakers u. a., 1998) für das chirurgische Clipping beziehungsweise Brilstra et al. (Brilstra u. a., 2004) für die endovaskuläre Therapie, so ist nicht nur die Morbidität mit 1,9-37,9 % gegenüber 3,7-6,7 %, sondern auch die Mortalität mit 0,8-9,6 % gegenüber 0-2,1 % bei der chirurgischen Variante deutlich höher. Die hohe Varianz der Zahlen ergibt sich aus den unterschiedlichen Aneurysmagrößen und -lokalisationen, die in die Studien eingingen.

Die endovaskuläre Therapie besitzt zudem den Vorteil, dass sie ohne Manipulation am Hirngewebe selbst erfolgt. Die Spasmusphase stellt auch kein Hindernis für diese Therapieform dar (Hadjivassiliou u. a., 2001; Inagawa, 1990). Yalamanchili et al. stellten in ihrer Studie (Yalamanchili u. a., 1998) zudem fest, dass Spasmen an den Hirngefäßen während einer endovaskulären Therapie seltener auftraten als während einer Operation.

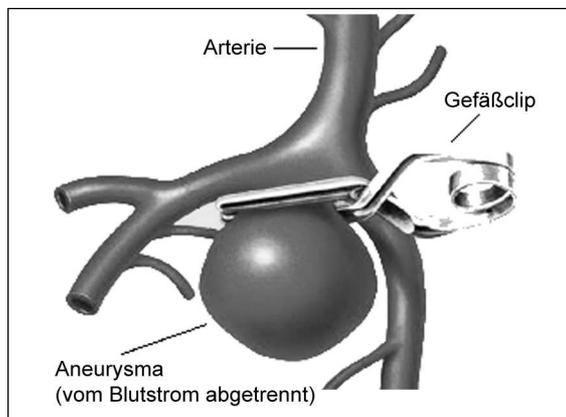
Die Abbildung 1.4 zeigt schematisch ein Aneurysma 1.4(a), eine chirurgische Therapie mittels Gefäßclip 1.4(b) und eine endovaskuläre Behandlungsmethode durch Coiling 1.4(c).

Besonders im Bereich des hinteren Kreislaufs hat der endovaskuläre Eingriff das neurochirurgische Clipping weitestgehend abgelöst. Dies wird durch die Nähe zum Hirnstamm, dem schwierigen chirurgischen Zugang und der hohen Anzahl wichtiger Perforansarterien in diesem Stromgebiet bedingt.

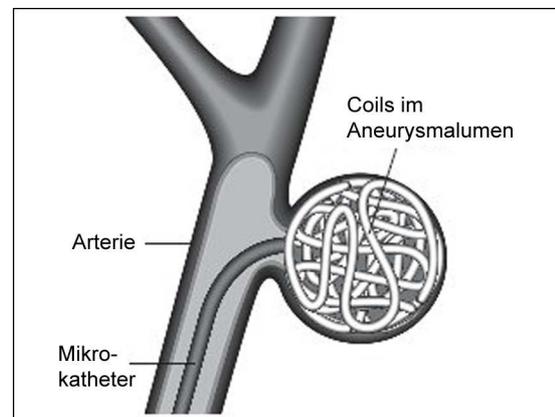
Eine absolute OP-Indikation besteht laut Wanke et al. jedoch bei einem raumfordernden intraparenchymalen Hämatom, da dieses in jedem Fall chirurgisch beseitigt werden muss.



(a) Aneurysma



(b) Gefäßclip



(c) Coiling

**Abbildung 1.4:** Gegenüberstellung chirurgische und endovaskuläre Therapie

Bei einer Blutungsursache im vorderen Kreislauf kann das Clipping dann im Rahmen dieser Sitzung direkt erfolgen (Wanke u. a., 2003a). Der chirurgischen Methode sollte auch bei unübersichtlicher Gefäßanatomie oder wenn Gefäße aus dem Aneurysma abgehen, wie dies insbesondere an der Trifurkation der A. cerebri media der Fall ist, der Vorzug gegeben werden, sofern es sich um Aneurysmen im vorderen Kreislauf handelt.

Nachteile für eine endovaskuläre Therapie liegen hingegen teilweise in der Lokalisation und der Konfiguration der Aneurysmen. Befinden sich Gefäßabgänge im Aneurysma, so würden diese bei einer Embolisation ebenfalls verschlossen. Auch heute können weit in der Peripherie, subcortical gelegene, elongierte Gefäße noch eine Behandlungsschwierigkeit darstellen, da sie zum Teil nur schwierig oder gar nicht für einen Mikrokatheter passierbar sind. Besonders bei breitbasigen Aneurysmen sind weitere Entwicklungen von Materialien und Methoden notwendig, um diese verstärkt minimal-invasiv therapieren zu können.

Abhängig von der initialen Größe und Lokalisation werden Rekanalisierungsraten von bis zu 15% durch die endovaskuläre Therapie, besonders durch einen initial inkompletten

Verschluss des Aneurysmas, durch Kompaktierung des Coilpaketes oder aber ein erneutes Wachstum des Aneurysmas hervorgerufen. Hinsichtlich dieses Nachteils gibt es jedoch mittlerweile vielversprechende neue Ansätze, wie den Einsatz von Spiralen mit thrombogener Oberfläche. Zudem führt diese Rekanalisierungsrate laut einer 5-Jahresstudie (Byrne u. a., 1999) lediglich zu einem Rezidivblutungsrisiko von 0,4-2,4 %.

Die häufigsten interventionellen Komplikationen sind ischämisch bedingt. Nach Quereshi et al. handelt es sich hierbei vorrangig um thrombembolische Ereignisse und neurologische Defizite. Durch ein optimales, antikoagulatorisches Regime, das in den meisten interventionellen Zentren verwendet wird, erreicht man jedoch eine deutliche Reduktion der ischämischen Komplikationen.

Neben dem schlechteren klinischen Outcome (beispielsweise Lähmungen) liegt ein Nachteil der chirurgischen Methode zur Behandlung intrakranieller Aneurysmen in der Schädeltrepanation und der Manipulation an Hirngewebe und Hirngefäßen. Dieser Eingriff ist seit dem Einsatz des OP-Mikroskops 1967/68 durch Krayenbühl und Yasagil (Krayenbühl u. Yasargil, 1968) zwar deutlich weniger invasiv als in den Jahren zuvor, dennoch sind die Aneurysmen bei starker Hirnschwellung nach wie vor schwierig zu erreichen und bei Vasospasmen, die die Möglichkeit einer Operation deutlich herabsetzen, kann die zusätzliche Manipulation an den Hirngefäßen zu weiteren schwerwiegenden Durchblutungsstörungen führen.

In der Behandlung von Aneurysmen im hinteren Hirnkreislauf ist die endovaskuläre Versorgung nun Standard. Bei der Behandlung im vorderen Kreislauf gibt es noch keine allgemeingültige Empfehlung für eine der beiden Therapiemethoden, auch wenn die endovaskuläre Therapie in vielen Fällen einen Vorteil gegenüber dem chirurgischen Clipping besitzt. In jedem Fall sollten die wahrscheinliche OP-Morbidität (Alter und klinischer Zustand des Patienten), die Rerupturgefahr (Verschlussmöglichkeit des Aneurysmas, Alter des Patienten), die Aneurysmalokalisation und -größe sowie insbesondere auch die Erfahrung und die Kompetenz des Neurochirurgen beziehungsweise des Neuroradiologen mit in die Entscheidung einbezogen werden.

## 1.4 Aktuelle Situation

### 1.4.1 Gegenwärtiger Stand der Forschung

Wichtige Grundvoraussetzungen für die interventionelle Neuroradiologie stellen neben der Entwicklung der Myelographie, der zerebralen Serienangiographie und der DSA, die transfemorale Katheter-Angiographie dar. Diese bildgebenden Verfahren und Techniken ermöglichen neben dem Einsatz hochflexibler Kathetersysteme erst die Verwendung unterschiedlicher endovaskulärer Materialien und Methoden.

Guglielmi et al. haben die endovaskuläre Therapie zerebraler Aneurysmen durch den Einsatz elektrolytisch ablösbarer Platinspiralen entscheidend vorangetrieben (Guglielmi u. a., 1991a,b). Die von ihm entwickelten Coils erhielten 1995 die Zulassung durch die FDA

und führten bis heute zur Ablösung des neurochirurgischen Clippings als Standardtherapie für die meisten intrakraniellen Aneurysmen (Brilstra u. a., 2004, 1999; Hadjivassiliou u. a., 2001; Molyneux u. a., 2002; Murayama u. a., 2003). Zum heutigen Zeitpunkt stellt das Verwenden von intrakraniell einzubringenden Platinspiralen eine anerkannte und etablierte Methode zur Behandlung unterschiedlichster Aneurysmen dar. Eine einfache, elektrolytisch ablösbare Coil ist unter Abbildung 1.5(a) dargestellt.

Es treten jedoch auch weiterhin Probleme in der endovaskulären Therapie bei Aneurysmen bestimmter Lokalisationen auf, wie beispielsweise bei weit peripher gelegenen Aneurysmen, sehr elongierten Gefäßen und/oder Konfigurationen, wie bei breitbasigen Aneurysmen oder bei Aneurysmen aus denen Gefäßabgänge hervorgehen, sowie generell bei arteriosklerotischen Veränderungen. Modifikationen der Platinspiralen führten zu einer Verbesserung der minimal invasiven Aneurysmatherapie. Durch sie sollen die intraaneurysmale Thrombosierung und Endothelialisierung der Basis verbessert werden, um beispielsweise die Rekanalisierungsraten und damit die Gefahr von Rezidivblutungen zu senken.

Hierzu existieren bisher vielfältige Weiterentwicklungen. So sind Spiralen mit thrombogener Oberflächenbeschichtung (Lelah u. a., 1986), mit Wachstumsfaktoren oder Peptiden (Safi u. a., 1997; Abrahams u. a., 2001) und solche mit spezifischen Konfigurationen wie 3D-Coils, wie Abbildung 1.5(b) beispielhaft zeigt, oder besonders weiche Coils, so genannte Soft-Coils, (Cloft u. a., 2000) auf dem Markt.



(a) Einfache, elektrolytisch ablösbare Platinspirale



(b) Weiterentwicklung der GD-Coil: 3D-Coil

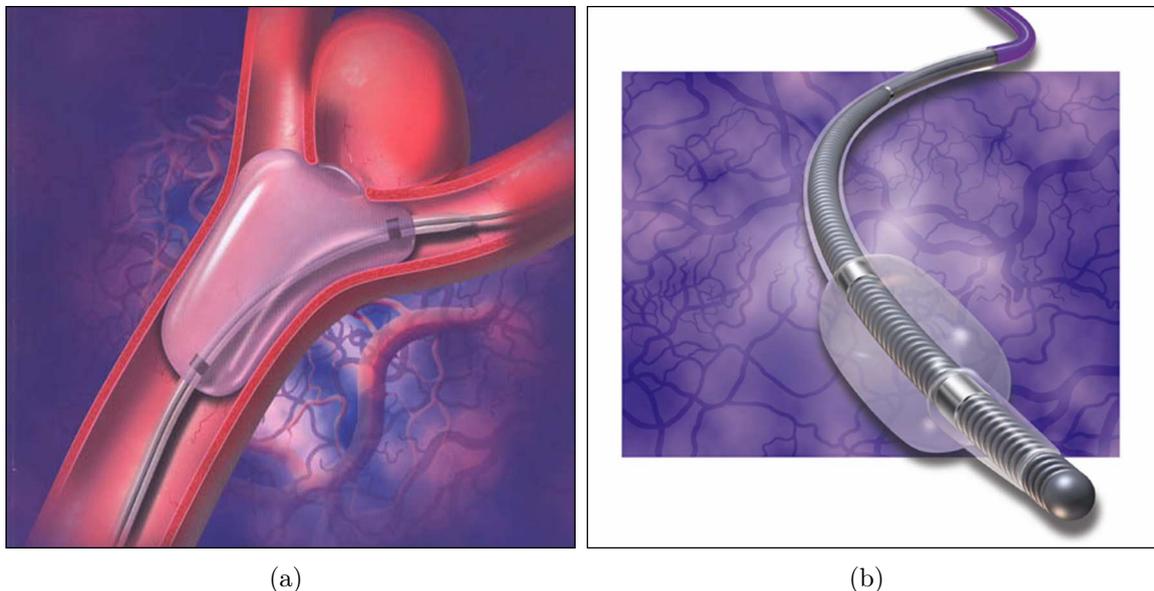
### Abbildung 1.5: GD-Coils

Ein weiteres Therapieproblem stellen zum heutigen Zeitpunkt breitbasige Aneurysmen dar. Bei ihnen besteht beim alleinigen Einsatz von Platinspiralen die Gefahr der Protrusion der Coils in das Trägergefäß sowie einer Rekanalisation.

Ein weiterer Fortschritt zur Behandlung breitbasiger Aneurysmen stellt die Entwicklung von ablösbaren dreidimensionalen Coils dar. Hierbei handelt es sich um die ersten implan-

tierbaren Instrumente, die für die Behandlung breitbasiger intrakranieller Aneurysmen entwickelt wurden (Solymosi u. a., 2005).

Die durch Moret et al. 1994 (Moret u. a., 1994) entwickelte Remodelling-Technik stellt hier einen ersten Lösungsansatz dar. Bei dem kombinierten Einsatz eines Ballons (siehe Abbildung 1.6) und Coils wird der Ballon temporär zur Abdichtung des Aneurysmahalses eingesetzt, bis das Aneurysmalumen vollständig mit Coils gefüllt ist. Auf diese Weise soll eine Sicherung der Coilpositionen erzielt werden. Die gleichzeitige Handhabung zweier Mikrokatheter ist jedoch deutlich anspruchsvoller als ein Coiling mit nur einem Katheter. Zudem können durch einen fehlerhaften Einsatz des Ballons Gefäßrupturen, Vasospasmen und Dissektionen hervorgerufen werden (Solymosi u. a., 2005). Der temporäre Verschluss des Trägergefäßes erhöht zudem das thrombembolische Risiko.



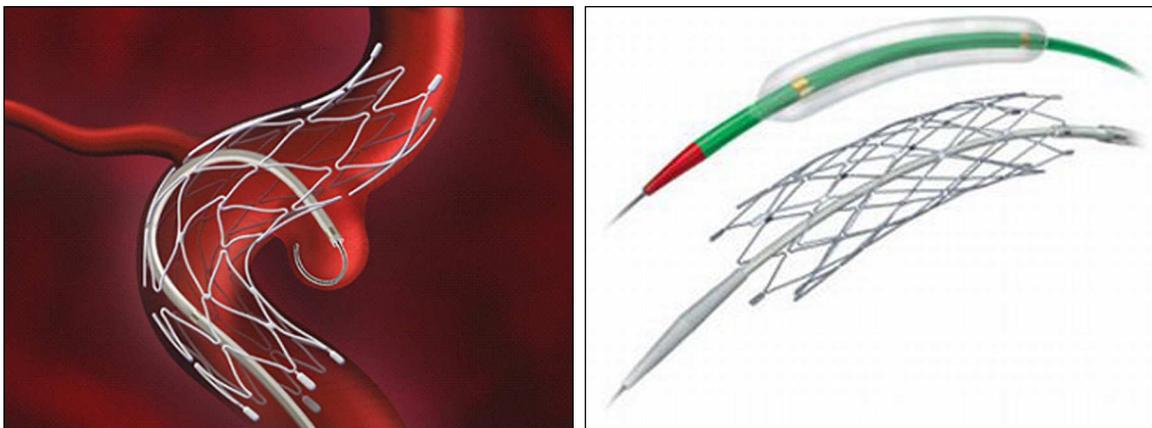
**Abbildung 1.6:** Ballons

Eine weitere Möglichkeit besteht im Verschluss des Trägergefäßes. Diese Technik ist bereits seit längerer Zeit bekannt und wird mit ablösbaren Ballons (siehe Abbildung 1.6) oder Coils, die das Aneurysma vom Blutstrom isolieren oder zumindest den Druck vom Aneurysma nehmen, durchgeführt. Wichtig bei dieser Methode ist die Überprüfung der hämodynamischen Reserven und der ausreichenden Kollateralisierung.

Die vielversprechendste Neuentwicklung für die Behandlung breitbasiger Aneurysmen stellt jedoch die Entwicklung von Neurostents dar, die der Überbrückung der Basis dienen. Diese sollen unter Erhalt und dauerhafter Durchgängigkeit des Trägergefäßes als Widerlager für nachfolgend eingebrachte Coils dienen, oder aber bei einem so genannten *double stenting*, bei dem zwei Stents ineinander implantiert werden, zu einer Flussveränderung im Trägergefäß und Verkleinerung oder bestmöglich zu einem Verschluss des Aneurysmas führen (Doerfler u. a., 2004b; Lanzino u. a., 1999). Hervorgehend aus der Kardiologie sind

momentan beispielsweise folgende Neurostents für die Behandlung intrakranieller Hirngefäßaneurysmen auf dem Markt:

- I Neuroform<sup>®</sup> (Boston Scientific SMART, Kalifornien, USA) (Abbildung 1.7(a))
- II Wingspan<sup>®</sup> (Boston Scientific SMART, Kalifornien, USA) (Abbildung 1.7(b))
- III LEO<sup>®</sup> (BALT Extrusion, Montmorency, Frankreich)
- IV Enterprise<sup>®</sup> (Cordis, LLC, USA)



(a) Neuroform-Stent<sup>®</sup>

(b) Wingspan-Stent<sup>®</sup>

**Abbildung 1.7:** Beispielhafte Darstellung verfügbarer intrakranieller Stentsysteme

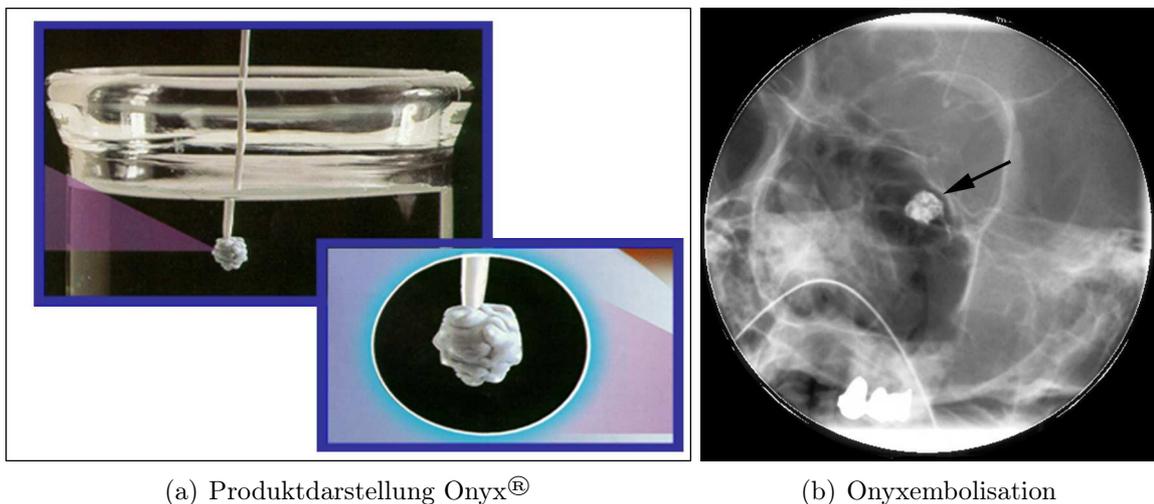
Die Entwicklung dieser Implantate ist aber bei weitem noch nicht abgeschlossen. So bestehen bis zum jetzigen Zeitpunkt noch deutliche Schwierigkeiten oder Anwendungsbeschränkungen für den Einsatz der Stents. Solche, die ballonexpandierbar sind, müssen mit einem relativ hohen Druck aufgedehnt werden und bergen dadurch das Risiko einer Überlastung der Gefäßwand. Bei selbstexpandierbaren Stents hingegen besteht die Gefahr, dass sich diese nicht vollständig entfalten. Bei beiden Systemen kann ein zuvor falsch abgeschätzter Gefäßdurchmesser entweder zu einer Gefäßaufdehnung durch ein zu groß, oder zu einer fehlerhaften Verankerung des Stents durch ein zu klein gewähltes Implantat führen. Daneben führt die bisher noch vorhandene, verhältnismäßig hohe Rigidität zu einem eingeschränkten Einsatz in bestimmten Zielgebieten, da die Steifheit zu einer unflexiblen Zielführung führt und bestimmte Gefäßabschnitte schlichtweg nicht passierbar sind. Eine fehlende oder eingeschränkte Repositionierbarkeit stellt ein weiteres Manko der bisher verfügbaren Neurostents dar. Zudem sind Stents thrombogen, so dass eine ausreichende antikoagulative Therapie mit antikoagulativen Medikamenten oder dauerhaften Thrombozytenaggregationshemmern erforderlich wird, die insbesondere im Fall einer akuten SAB ein hohes Risiko birgt. Das Risiko einer Thrombembolie (Benitez u. a., 2004) oder eines schwerwiegenden Blutungsrisikos (Wanke u. a., 2003b) ist zum heutigen Zeitpunkt auf jeden Fall noch deutlich höher als bei der alleinigen Verwendung von Coils. Daher muss sowohl vor dem Einsatz

des Stents, als auch posttherapeutisch eine entsprechende antikoagulative Therapie mit entsprechenden Medikamenten erfolgen.

### 1.4.2 Neuentwicklungen

Im Bereich der endovaskulären Therapie intrakranieller Aneurysmen findet man stetig Weiterentwicklungen der vorhandenen Materialien und Methoden. So versucht man beispielsweise die Rekanalisation eines therapierten Aneurysmas zu senken, indem oberflächenbeschichtete Coils, die in Kombination mit Blut aufquellen und eine höhere Materialdichte im Aneurysmalumen erzeugen sollen, entwickelt werden. Die Beschichtung erfolgt mit bioaktiven Stoffen wie beispielsweise Matrix<sup>®</sup> (Boston Scientific, Fremont, USA) oder Superabsorbentern wie Hydrocoil<sup>®</sup> (Microvention, Fremont, USA), die außerdem die Organisation des intraluminalen Thrombus beschleunigen sollen (Murayama u. a., 2000; Raymond u. a., 2003b).

Eine weitere Therapieoption stellt der Einsatz von Flüssigembolisaten, der noch am Anfang steht, dar (Klisch u. a., 2002). Aus der Therapie zerebraler arteriovenöser Angiome sind beispielsweise Ethibloc<sup>®</sup> und Onyx<sup>®</sup> bekannt. Ethibloc<sup>®</sup> ist eine Alkohol-Kornproteinverbindung, die bei Kontakt mit Blut aushärtet. Auf dem gleichen Prinzip beruht Onyx<sup>®</sup> ein biokompatibles Äthylen-Vinyl-Alkoholpolymer, das zu einem weichen polymeren Embolus präzipitiert. Die Abbildung 1.8(b) zeigt ein mit Onyx<sup>®</sup> embolisiertes Aneurysma der A. basilaris in der DSA. Es handelt sich hierbei um eine spezielle Form der Remodelling-Technik (Murayama u. a., 2000), bei der unter temporärem Verschluss durch einen Ballonkatheter das Aneurysmalumen mit dem Embolisat, das in Verbindung mit Blut zu einem Thrombus ausfällt, ausgefüllt wird. Die Abbildung 1.8(a) zeigt die Aushärtung des Flüssigembolisats.



**Abbildung 1.8:** Embolisation mit Onyx<sup>®</sup>

Wichtig bei dieser Methode ist, dass keine Gefäße, insbesondere Perforantes, von dem Aneurysma abgehen dürfen. Mit dieser Technik können jedoch Aneurysmen mit einem knapp

über 20 mm breiten Hals noch behandelt werden und zudem ist die Verwendung der Embolisate sowohl mit Coils, als auch in Kombination mit Stents möglich und nach Mawad et al. empfehlenswert (Mawad u. a., 2002; Molyneux u. a., 2004). Die Anwendung der Methode erfordert jedoch eine entsprechende Expertise und die möglichen Nebenwirkungen, wie Abschwemmung des Materials oder Verschluss des Trägergefäßes, können nicht unerheblich sein.

Die neueste Generation der Embolisate stellt ein organisches Flüssigembolisat auf Alginat-Basis dar, das beim Zufügen von Kalziumionen zu einer formstabilen, gummiartigen Masse aushärtet. Der Vorteil dieser Substanz liegt darin, dass selbst beim Verschleppen der Einzelkomponenten weder eine ungewollte Embolisation an einer falschen Lokalisation, noch eine systemische Wirkung auftreten kann, weil beide Substanzen alleine nicht systemisch wirksam werden und erst durch das Zusammenbringen präzipitieren. Dies sind Nebenwirkungen, die bei den bisher entwickelten Embolisaten bei nicht fachgerechtem Umgang auftreten könnten (Becker u. a., 2005; Murayama u. a., 2000; Soga u. a., 2004). Alle Flüssigembolisate werden über einen Mikrokatheter bei zeitgleichem temporären Verschluss des Aneurysmaeingangs mit einem Ballonkatheter in das Aneurysmalumen eingebracht.

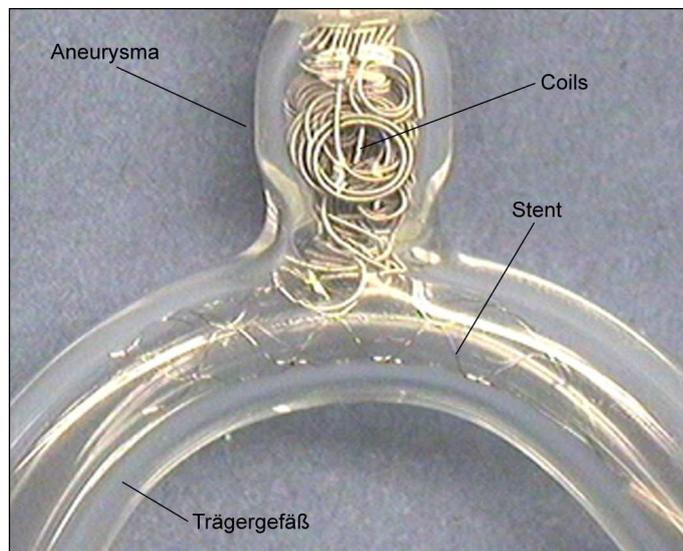
Der dritte Forschungszweig der minimal invasiven Aneurysmathherapie liegt in der Entwicklung von beschichteten Stents. So erhofft man sich besonders von der Entwicklung so genannter *covered stents* neue Therapieoptionen. Diese Stentart, bei der eine undurchlässige Innenauskleidung auf die Stentmaschen aufgebracht ist, wird bisher fast ausschließlich in der Kardiologie eingesetzt. Für den intrakraniellen Einsatz besitzen die momentan auf dem Markt zur Verfügung stehenden Modelle eine einschränkend geringe Flexibilität. Eine Behandlungseinschränkung für den Einsatz dieser Stents liegt in abgehenden Seitenästen, da diese ebenfalls verschlossen werden. Ein Einsatz, besonders im Bereich der Arteria basilaris oder der Arteria cerebri media, ist daher nur nach genauer vorheriger Überprüfung der anatomischen Gegebenheiten möglich.

## 1.5 Problem: breitbasige Aneurysmen

Trotz der immer weiter fortschreitenden Forschung und Entwicklung im Bereich der intrakraniellen Aneurysmathherapie steht man auch heute bei bestimmten Aneurysmen immer noch vor Behandlungsschwierigkeiten. Dieses Problem besteht in besonderem Maße bei Aneurysmen mit einem weiten Halseingang (Verhältnis Aneurysmabreite zu Halsbreite  $< 2$ ) (Debrun u. a., 1998). Hier ist ein Verschluss des Aneurysmas durch das alleinige Einbringen von Coils in der Regel nicht möglich, da diese die Tendenzen besitzen, in das Trägergefäß zu prolabieren. Dadurch wird möglicherweise neben einer unzureichenden Behandlung des Aneurysmas auch noch ein Verschluss des Trägergefäßes, mit daraus resultierenden schwerwiegenden Folgen für den Patienten, hervorgerufen. Daneben können zunächst sicher eingebrachte Microcoils im Laufe der Zeit durch die hämodynamischen Veränderungen im Aneurysma ihre Konfiguration auch ändern, kompaktieren und somit einen wiederkehrenden Bluteinstrom mit der Gefahr einer erneuten Blutung verursachen. Verschiedene dreidimensionale Coilkonfigurationen (Cloft u. a., 2000; Massoud u. a., 1995; Szikora u. a.,

1994) haben das Behandlungsspektrum solcher Aneurysmen in den letzten Jahren bereits deutlich erweitert (Cloft u. a., 2000; Fujiwara u. a., 2001). So werden diese spezifischen Coils beispielsweise unter dem so genannten Ballonremodelling in das Aneurysma eingebracht (Cloft u. a., 2000; Moret u. a., 1994). Jedoch sind auch mit diesen neuen Materialien immer noch nicht alle breitbasigen Aneurysmen therapierbar, so dass hier intensive Forschungsanstrengungen zu erwarten sind.

Erste Lösungsansätze für diese Problematik liegen in Form von speziellen Gefäßstützen (so genannten Stents), die bereits aus der Kardiologie bekannt sind, vor (Szikora u. a., 1994; Wanke u. a., 2003b). Die Abbildung 1.9 zeigt ein Glasmodell, bei dem nach Einbringen eines Stents in das Trägergefäß das Aneurysma mit Platinspiralen versorgt wurde.



**Abbildung 1.9:** Glasmodell eines Aneurysmas: Einsatz von Stent und Coils

Im Gegensatz zum kardiologischen Einsatz sollen die Stents in der endovaskulären Therapie jedoch nicht nur als Gefäßstütze dienen. Im neuroradiologischen Anwendungsbereich gehen die Bemühungen dahin, die Stents als Widerlager für die eingebrachten Coils (Masoud u. a., 1995; Szikora u. a., 1994; Wakhloo u. a., 1994; Wanke u. a., 2003b; Solymosi u. a., 2005) einzusetzen. Durch diese Technik wird nicht nur ein dichter Verschluss des Aneurysmas und damit eine schnellere und bessere Thrombosierung, sondern auch eine Modulierung des Blutstroms erzeugt, so dass die Rekanalisationsgefahr reduziert werden kann und ein initial zunächst unvollständig embolisiertes Aneurysma im späteren Verlauf vollständig thrombosiert und damit gegebenenfalls auch eine geringere Embolisation mit Coils ausreichend sein kann (Piotin u. a., 2000; Reul u. a., 1997b; Richter u. a., 1999; Spetzger u. a., 1996).

Ein weiterer Lösungsansatz bei der Verwendung von Stents liegt in der Verwendung so genannter *covered stents*. Diese Stents, die eine Membran in ihrer Wand besitzen und so den Bluteinstrom in das Aneurysma verhindern, werden aufgrund ihrer Rigidität bisher vor allem extrakraniell, beispielsweise bei Dissektionen oder Gefäßverletzungen, angewendet.

Eine Einschränkung des Einsatzes dieser Stents, auch wenn sie in ihrer Biegsamkeit verändert werden, liegt im Bereich von Aneurysmen, neben denen Seitenäste der Trägerarterie abgehen, und diese gleichzeitig verschlossen würden.

Bisher können Stents jedoch noch lange nicht so vielfältig wie Coils eingesetzt werden und unterliegen daher einer rasanten Entwicklung hinsichtlich verwendeter Materialien und Designs. Zum jetzigen Zeitpunkt stellt vor allen Dingen die mangelnde Flexibilität der Stents ein großes Problem für die routinemäßige Verwendung dar. Es muss möglich sein, die Stents, trotz der häufig sehr elongierten, gewundenen und engen kraniellen Gefäße, in die entsprechenden Hirnabschnitte einzuführen, ohne Verletzungen an diesen zu verursachen (Forsting u. Groden, 2004). Ein weiteres Problem liegt in der Art der Freisetzung der Stents. So stellt eine Ballonexpansion eine mögliche Variante dar. Hierbei wird der eingebrachte Stent mittels eines Ballons aufgedehnt und von seinem Führungsdraht abgelöst. Der Nachteil dieser Variante liegt in einem, für intrakranielle Gefäße verhältnismäßig hohen, benötigten Druck und der damit verbundenen Gefahr der Gefäßwandüberlastung. Auch durch eine Fehleinschätzung des Gefäßdurchmessers kann bei Wahl eines zu großen Stents eine Überdehnung der Gefäßwand oder bei zu kleinem Durchmesser eine fehlende Verankerung des Implantats hervorgerufen werden. Ein auf diesem Prinzip aufgebauter Stent kann zudem nach seiner einmaligen Aufdehnung und gleichzeitigen Ablösung nicht in seiner Lage verschoben werden. Aus diesem Grund ist dem ballonexpandierbaren Stent ein selbstausdehnender, elektrolytisch ablösbarer und damit repositionierbarer Neurostent, wie er im Rahmen dieser Studie evaluiert werden soll, vorzuziehen.

Bei dem ersten in der Neuroradiologie zugelassenen Stent handelt es sich um den ballonexpandierbaren INX-Stent der Firma Medtronic. Der bereits beschriebenen Nachteile der Steifheit zeigte sich auch bei diesem Stent in besonderem Maße. Neben der Unpassierbarkeit bestimmter Gefäßabschnitte bestand so auch die Gefahr, den Stent auf seinem Weg zum Aneurysma, indem er vom Ballon abgestreift wurde, zu verlieren.

Die erste Entwicklung eines selbstexpandierbaren Stents ohne Notwendigkeit eines Ballons gelang der Firma Boston Scientific mit dem NEUROFORM<sup>®</sup>. Durch sein Design wurde dieser zwar wesentlich flexibler, zeigte jedoch weiterhin Probleme bei der Überwindung enger Kurven, ebenso bestand keinerlei Möglichkeit den Stent nach Teilentfaltung zu repositionieren. Die 3. Generation dieses Stents, der NEUROFORM 3<sup>®</sup>, zeigt eine bessere Handhabung. Die zuvor genannten Probleme bleiben jedoch größtenteils bestehen.

Der von der Firma Balt entwickelte LEO-Stent ermöglicht erstmals eine Positionierung des Stents durch einen vorher gelegten Mikrokatheter. Zudem ist bei diesem eine Repositionierung möglich, sofern der Stent maximal über eine Länge von 75 % entfaltet wird. Ein weiterer Vorteil dieses Stents liegt in seiner deutlich besseren Sichtbarkeit unter der Durchleuchtung.

Der ENTERPRISE<sup>®</sup>-Stent der Firma Cordis ähnelt dem LEO. Durch sein *closed-cell design* weist er eine sehr gute Abdeckung im Bereich des Aneurysmahalses auf.

Solymosi et al. beschreiben den optimalen Stent wie folgt (Solymosi u. a., 2005):

- flexibel, leicht durch Kurven navigierbar
- über einen vorher gelegten Mikrokatheter einzuführen
- elektrolytisch ablösbar, auch nach Teilentfaltung repositionierbar und entfernbar
- gut erkennbar, leicht und genau positionierbar
- ausreichende Radialkraft besitzend, um der Gefäßwand anzuliegen
- keine Spasmen verursachend
- enge Stentmaschen bei guter Passierbarkeit für den Mikrokatheter zum Coiling besitzend
- eine Intimaschicht im Halsbereich zur Abdichtung der Basis bildend

## 1.6 Tierexperimentelle Aneurysmamodelle

Die modernen neuroradiologischen, endovaskulären Methoden haben das Spektrum der Aneurysmatherapie zwar bereits erheblich erweitert, jedoch bestehen gegenwärtig immer noch Therapielücken. So können auch heute einige Aneurysmen mit den bisher verfügbaren Materialien und Methoden noch nicht endovaskulär therapiert werden. Es besteht die Gefahr einer Rekanalisierung durch Coilkompaktierung oder ein erneutes Wachstum des Aneurysmas, daneben sind auch Aneurysmen, die initial nur unvollständig durch Spiralen verschlossen wurden, mit einem erhöhten Risiko einer Rezidivblutung verbunden. Bis zum jetzigen Zeitpunkt stellen breitbasige Aneurysmen immer noch ein Behandlungsproblem dar.

Um diese Therapielücken zu schließen wird fortwährend an der Verbesserung der Therapieoptionen geforscht. Im Hinblick auf die Validierung von Anwendbarkeit, Biokompatibilität, Verlaufskontrollen und histologischer Aufarbeitung der neuen Materialien und Methoden kommt die Forschung zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht ohne tierexperimentelle Aneurysmamodelle aus. Wichtig bei der Verwendung von tierexperimentellen Modellen ist es daher, dass diese annähernd die morphologischen und strömungsrelevanten Verhältnisse eines humanen intrakraniellen Aneurysmas simulieren. Auch die hohen Scherkräfte an Gefäßaufzweigungen und terminalen Aneurysmen müssen so gut wie möglich durch das Modell nachgeahmt werden. Modelle, bei denen die erzeugten Aneurysmen eine arterielle Wand besitzen, simulieren die Situation beim Menschen daher besonders gut.

Das Tiermodell ermöglicht zudem im Gegensatz zu in-vitro-Modellen, wie beispielsweise dem Glasmodell in Abbildung 1.9, eine Erweiterung des pathophysiologischen Verständnisses. So ermöglichen sie die Beobachtung biologischer Reaktionen, wie intimale Hyperplasie und Thrombosierung. Ein weiterer Vorteil des Tierexperiments liegt in der Reproduzierbarkeit, Standardisierung und der Untersuchbarkeit der begleitenden Medikation, so kann beispielsweise der Einsatz von Heparin zur Thromboseprophylaxe ausgewertet werden. Hierzu

muss das Blutgerinnungssystem dem des Menschen jedoch so ähnlich wie möglich sein. Aus diesem Grund eignet sich das Kaninchen in besonderem Maße.

Die im Tiermodell eingesetzten Materialien können durch Verlaufskontrollen mit allen bildgebenden Modalitäten in frei wählbaren zeitlichen Abständen überwacht werden und daher nicht nur eine Verlaufskontrolle, sondern zudem auch eine Auswertung hinsichtlich der Darstellbarkeit in den verschiedenen Modalitäten liefern. Bis zum jetzigen Zeitpunkt stellt die digitale Subtraktionsangiographie (DSA) immer noch den Goldstandard für Verlaufskontrollen nach der endovaskulären Therapie dar. Auf Grund ihrer Invasivität, es liegt ein 1 % Schlaganfallsrisiko vor (Grzyska u. a., 1990), bestehen große Bestrebungen, die DSA in Diagnose- und Kontrolluntersuchungen durch die weniger risikoreichen Methoden der CT oder sogar durch die MRT, und damit ohne Strahlenbelastung, zu ersetzen.

Zudem erweisen sich Tiermodelle für die ersten Applikationen, bevor neue Materialien und Methoden am Menschen zum Einsatz kommen, als unerlässlich, damit die Interventionalisten die Anwendung und das Verhalten der neuen Materialien unter kontrollierten physiologischen Bedingungen, wie Pulsation oder Gefäßspasmen, erlernen können.

Auch die histopathologische Aufarbeitung von Aneurysma und Embolisationsmaterial sind nur im Tierexperiment möglich.

Die Rate der Spontanthrombosierung, die Übertragung des Modells auf unterschiedliche Spezies, die Operationstechnik sowie die Morbidität und Mortalität bei der Erzeugung des Aneurysmas sind Faktoren, die die Qualitätsunterschiede der verfügbaren in-vivo Aneurysmamodelle widerspiegeln. Heutzutage ist bereits eine große Anzahl unterschiedlicher Modelle, die bei verschiedenen Spezies und mit mannigfaltigen Methoden zum Einsatz kommen, beschrieben (Altes u. a., 2000; Bavinzki u. a., 1998; Cloft u. a., 1999; Forrest u. O'Reilly, 1989; Guglielmi u. a., 1994; Massoud u. a., 1994a,b; Spetzger u. a., 1996).

## 1.7 Übersicht der verfügbaren Modelle

Zu den multifaktoriellen Auslösern aneurysmatischer Gefäßveränderungen zählen neben Arteriosklerose, Hypertonie, genetischen Dispositionen, mechanischen und chemischen Noxen auch Infektionen sowie Hormon- und Enzymdefekte.

Da man spontane Aneurysmen in der Tierwelt äußerst selten vorfindet - so fand man in einer großen Totenkopffäffchenkolonie beispielsweise lediglich bei 1,5 % der Tiere aneurysmatische Gefäßveränderungen (Boorman u. a., 1976) - wurden im Laufe der Jahre verschiedene Aneurysmamodelle zur Erforschung der Pathologie sowie insbesondere zur Evaluierung neuer Therapieoptionen und -materialien entwickelt und eingesetzt (Altes u. a., 2000; Bavinzki u. a., 1998; Cloft u. a., 1999; Forrest u. O'Reilly, 1989; Guglielmi u. a., 1994; Massoud u. a., 1994a,b; Spetzger u. a., 1996).

Die tierexperimentelle Aneurysmaforschung lässt sich in drei Hauptgruppen unterteilen:

1. Induktion arteriosklerotischer Gefäßveränderungen (Diätetische Aneurysmamodelle)

2. Gefäßchirurgische Operationen zur Erzeugung experimenteller Aneurysmen (Chirurgische Aneurysmamodelle)
3. Elastase-induzierte Gefäßwandveränderungen mit der Ausbildung von Aneurysmen (Elastase-induziertes Aneurysmamodell)

### 1.7.1 Diätetische Aneurysmamodelle

Durch den Einsatz einer speziellen Arteriosklerose induzierenden Diät sowie begleitenden Operationen wie der Nephrektomie oder der Ligatur der A. carotis communis kann bei ganz unterschiedlichen Tierarten eine Aneurysmainduktion erfolgen. Man findet diese Modelle beispielsweise bei Ratten, Mäusen und Truthähnen (Strickland u. Bond, 1983; Hashimoto u. a., 1979b,a; Nagata u. a., 1979; Jayaraj, 1983; Simpson u. a., 1968; Cobb u. a., 1971; Steffee u. Snell, 1955; Hadjivassiliou u. a., 2001).

Die experimentelle Aneurysmainduktion durch das metabolische Einwirken (beispielsweise durch den Einsatz von Betaaminopropionitrilen, Cysteaminen und anderen) auf die Gefäßwand dient vorrangig der Induktion arteriosklerotischer Gefäßveränderungen und deren Erforschung. Obwohl man bei den arteriosklerotisch induzierten Gefäßveränderungen viele Übereinstimmungen in Hinblick auf die Mikro- und Makroangiopathie von Aneurysmen feststellen konnte, lassen sich diese Modelle auch für die Arterioskleroseforschung nur bedingt nutzen, da der zugrunde liegende Pathomechanismus nur eingeschränkt auf den Menschen übertragbar ist (Tilson u. Davis, 1983; Senapati u. a., 1985). Zudem besitzt man bei der Anwendung der diätetischen Aneurysmamodelle keinen Einfluss auf den Entstehungsort.

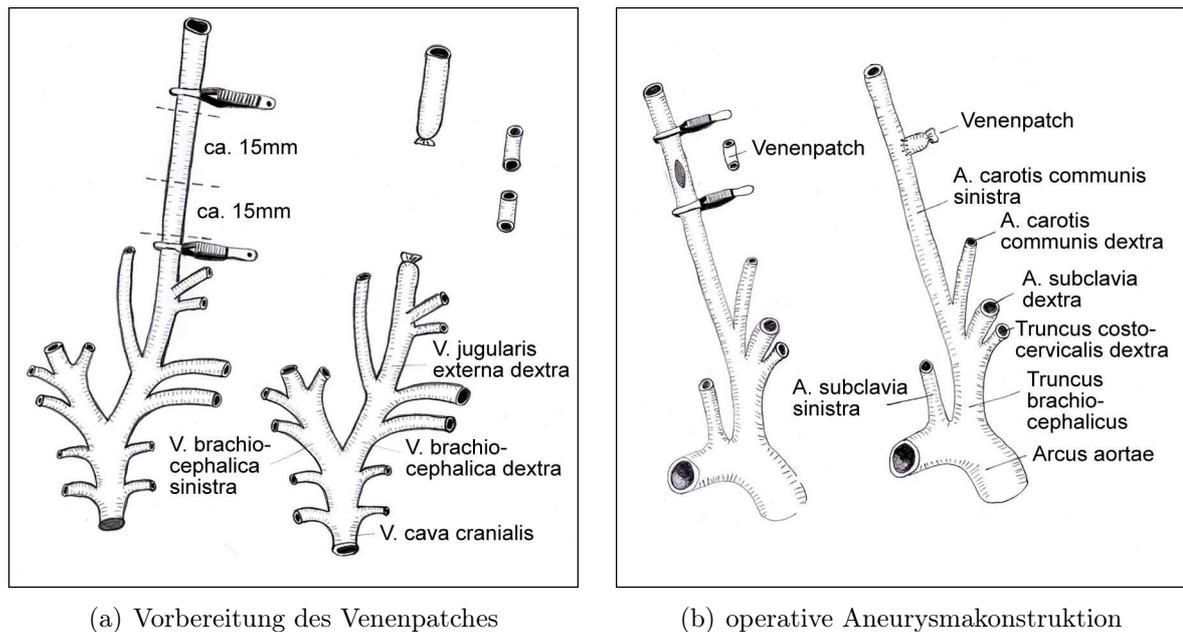
Die mit diesen Modellen verbundenen aufwändigen Operationen und weit reichenden diätetischen Maßnahmen nehmen zudem einen entsprechenden zeitlichen Aufwand in Anspruch und gehen häufig mit einer hohen Morbidität und Mortalität einher (Jayaraj, 1983; Simpson u. a., 1968). Bei Ratten beispielsweise mit einer spezifischen Fütterung von Betaaminopropionitrilen, die Fehlfunktionen bei der Ausbildung des Bindegewebes verursachen, in Kombination mit nephrektomieinduzierter Hypertonie, Corticoidmedikation, uni- und/oder bilateraler Ligatur der A. carotis communis und Salzwassergabe entwickeln lediglich 30 % der Tiere intrakranielle Aneurysmen. Von diesen positiven Tieren sterben zudem die meisten an einer spontanen SAB oder Aortenruptur.

Das generalisiert geschädigte Gefäßnetz, die aufwändigen Induktionsmaßnahmen dieser Modelle sowie ihre geringe Reproduzierbarkeit im Hinblick auf fusiforme und sakkuläre Aneurysmen schränken den Einsatz dieser Modelle in der Validierung neuer endovaskulärer Materialien und Methoden ein.

### 1.7.2 Chirurgische Aneurysmamodelle

Über die chirurgische Induktion experimenteller Aneurysmen versucht man sakkuläre und fusiforme Aneurysmen zu konstruieren.

1954 wurde durch German et al. erstmals ein experimentelles, gefäßchirurgisches Aneurysmamodell beschrieben, das es ermöglicht, sakkuläre Aneurysmen in einer entsprechenden Qualität und mit einer verhältnismäßig hohen Reproduzierbarkeit zu erzeugen (German u. Black, 1954; Kallmes u. a., 1999a). Hierzu wird, wie in Abbildung 1.10 ersichtlich, ein Venenpatch, der beispielsweise an der Vena jugularis entnommen wird, auf eine V-förmige Inzision der A. carotis communis aufgenäht. Diese Methode ermöglicht nicht nur die Erzeugung von Aneurysmen unterschiedlicher Größe, sondern auch die Induktion mehrerer hintereinander geschalteter Aneurysmen entlang eines Arterienabschnitts.



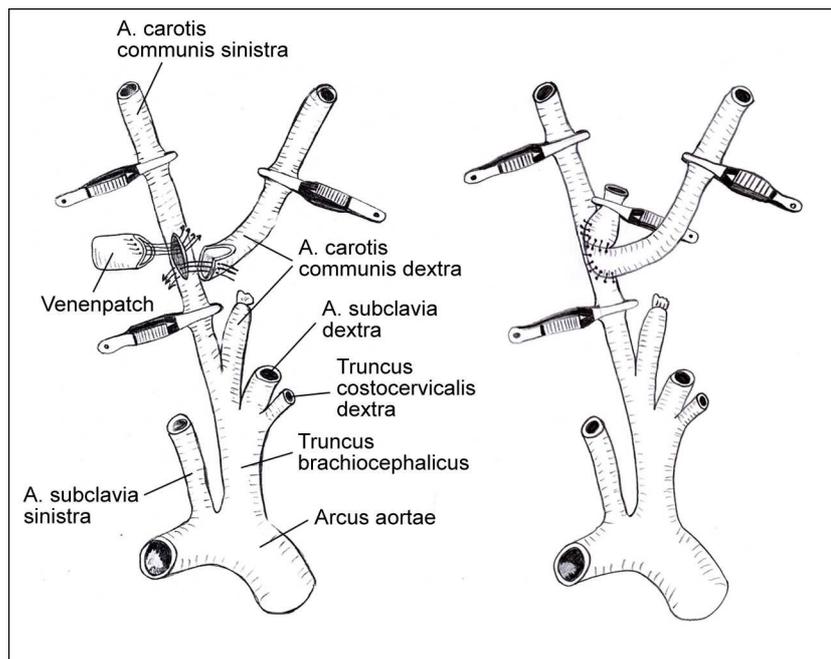
**Abbildung 1.10:** Chirurgisches Aneurysmamodell: Seitenwandaneurysma mittels Venenpatch

Neben der Möglichkeit der Induktion multipler Aneurysmen an einem Tier liegt ein weiterer Vorteil dieses chirurgischen Modells in der Anwendbarkeit an verschiedenen Tierspezies. So wurde dieses ursprünglich am Hund entwickelte Modell mittlerweile auf das Schwein, das Kaninchen und weitere Tierarten übertragen (Guglielmi u. a., 1994, 1991a; Massoud u. a., 1994a; Reul u. a., 1997b; Spetzger u. a., 1996). Wie aus der Literatur ersichtlich ist, wurde dieses Modell bereits für erste gemeinsame Validierungen von Stents mit Coils angewendet (Kallmes u. a., 1998; DeGast u. a., 2001; Dawson u. a., 1996; Turjman u. a., 1994; Fujiwara u. Kallmes, 2002). Kleine Seitenwand-Aneurysmen bergen jedoch das Problem der Spontanthrombosierung. Insbesondere das Schwein besitzt eine erhöhte Thrombusneigung und Aneurysmen verschließen sich dort spontan durch Thrombose ohne eigentliche Therapie.

Besonders beim Kaninchen hat man festgestellt, dass sowohl die hämodynamischen Verhältnisse als auch das Blutgerinnungssystem eine große Ähnlichkeit zu denen des Menschen besitzen, wobei dieser Vorteil selbstverständlich auch bei den übrigen Modellen zum Tragen kommt (Spetzger u. a., 1996).

Im Gegensatz zu einem humanen arteriellen Aneurysma wird beim chirurgisch erzeugten Aneurysma durch die verwendete venöse Gefäßwand eine verminderte Pulsation und damit verbunden eine Reduktion des systolischen Drucks distal des Aneurysmas hervorgerufen. Dies wiederum führt in ca. 20 % der Fälle zur Thrombosierung und damit zum Verlust der distal gelegenen Aneurysmen. Auch der venöse Wandaufbau der Arterie führt mit den damit verbundenen Eigenschaften, zum Beispiel im Hinblick auf eine Intimareaktion, zu anderen Ergebnissen, als dies bei einer arteriellen Aneurysmawand der Fall ist.

Im weiteren Verlauf der Aneurysmaforschung entwickelten Forrest und O'Reilly et al. 1989 (Forrest u. O'Reilly, 1989) daraufhin ein modifiziertes Aneurysmamodell, das der Hämodynamik menschlicher Aneurysmen besser entspricht. Es handelt sich bei dem Modell um ein so genanntes Bifurkationsaneurysma, bei dem ein Venenpatch auf eine chirurgisch erzeugte Y-förmige Bifurkation der Aa. carotis communes aufgenäht wird. Die Bifurkation, die dazu notwendig ist, wird mittels einer End-zu-Seit-Anastomosierung erzeugt, indem die A. carotis communis der einen Seite in eine Inzision der gegenseitigen Arteria carotis communis eingenäht wird. Auch dieses Modell wurde hinsichtlich der verwendeten Spezies, seiner Lokalisation sowie der chirurgischen Präparation vielfältig modifiziert. Die folgende Abbildung 1.11 stellt diese Modifikation schematisch dar.



**Abbildung 1.11:** Chirurgisches Aneurysmamodell: Bifurkationsaneurysma

Im Vergleich zu den diätetischen Modellen erfüllen die gefäßchirurgischen Aneurysmen die gestellten Voraussetzungen wesentlich besser. Sie stellen Aneurysmamodelle mit lokal begrenzt vorkommenden, sakkulären und fusiformen Gefäßveränderungen bei relativer Gesundheit des übrigen Gefäßnetzes dar. Zudem entsprechen sie unterschiedlich gut den gewünschten Anforderungen an Morphologie, Dimension und Histopathologie. Vielfältige Modifikationen der chirurgisch induzierten Aneurysmen erlauben mittlerweile den Einsatz

bei unterschiedlichen Spezies, an verschiedenen Lokalisationen sowie mit wechselnden Operationstechniken und haben damit die Lokalisation humaner intrakranieller Aneurysmen an Gefäßgabelungen besser nachempfunden. Zwar wurde auch die Vergleichbarkeit der Hämodynamik verbessert, jedoch stellt das erzeugte Aneurysma weiterhin kein rein arterielles dar. Zudem wird durch die Narbenbildung im Bereich der Gefäßanastomose (dem Aneurysmahals) immer noch eine falsche Enge erzeugt, die die intraaneurysmale Perfusion und damit verbunden die Druckverhältnisse verfälscht (Murayama u. a., 1997; Kallmes u. a., 1999a; Pile-Spellman u. Wu, 1997). Diese Nachteile limitieren den Einsatz der Modelle für die Validierung neuer endovaskulärer Materialien erheblich, da sie durch Spontanthrombose und damit verbundener vorgetäuschter Verschlussqualität, Reperfusion oder Kompaktierung der Materialien zu einer Verfälschung der Ergebnisse führen können. Die hohe intra- und postoperative Mortalität der chirurgischen Modelle (bis zu 25 %) senkt die Attraktivität für den Forscher zusätzlich (Forrest u. O'Reilly, 1989; Kallmes u. a., 1999a; Spetzger u. a., 1996).

Ein Beispiel aus der Literatur verdeutlicht die hohen Ausfälle bei der Verwendung eines mikrochirurgisch erzeugten Bifurkationsaneurysmas. So induzierten Spetzger et. al bei 63 Kaninchen ein Aneurysma zur endovaskulären Coilembolisation. Von diesen Tieren starben 24 % durch intra- oder akut postoperative Probleme, weitere 22 % konnten nicht in die Auswertung eingehen, da sie unbeabsichtigte Gefäßverschlüsse, die in der DSA sichtbar wurden, besaßen. Letztendlich wurden zusätzlich 5 Tiere getötet, da sie im Verlauf neurologische Defizite aufwiesen. Somit blieben lediglich 54 % der induzierten Aneurysmen übrig, an denen die endovaskulären Materialien getestet werden konnten (Spetzger u. a., 1996).

Ein eindeutiger Vorteil der chirurgischen Aneurysmamodelle liegt in der Möglichkeit bei einem Tier innerhalb einer Sitzung mehrere Aneurysmen entlang einer Arterie zu erzeugen. Insbesondere das Seitenwand-Aneurysma ermöglicht die Hintereinanderschaltung mehrerer Aneurysmen.

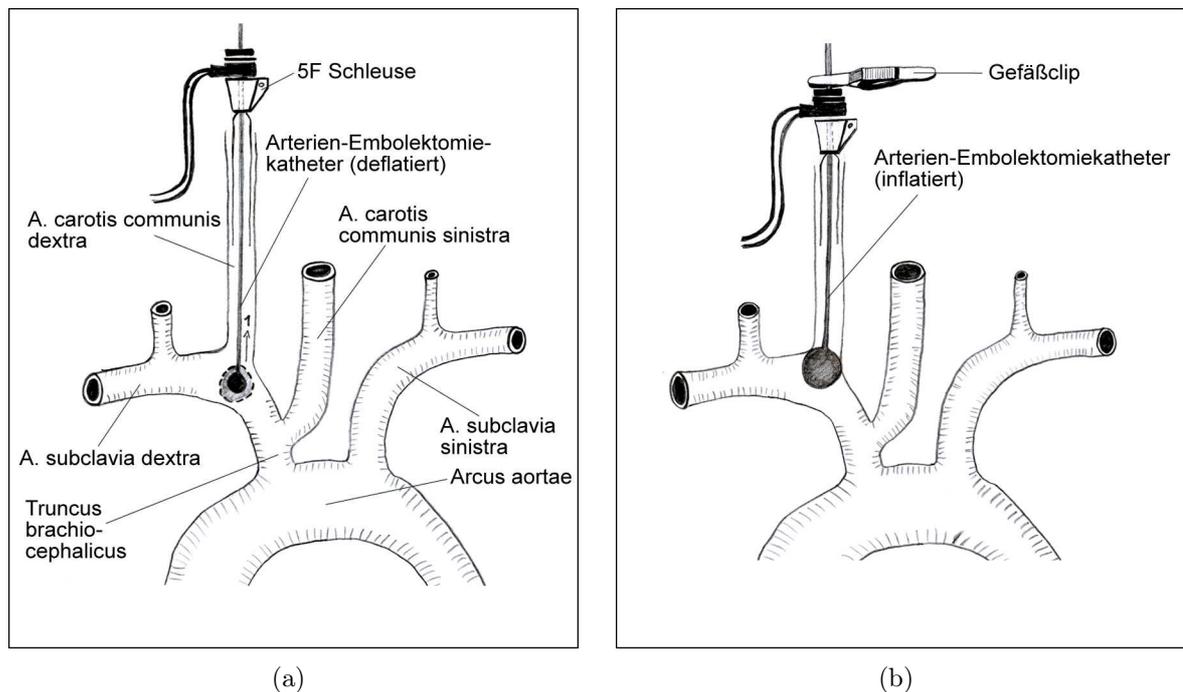
### 1.7.3 Elastase-induziertes Aneurysmamodell

Altes und Cloft beschrieben 1999 ein wenig invasives Aneurysmamodell am Kaninchen, bei dem die Arteria carotis communis endovaskulär verschlossen und durch anschließende kurzzeitige Inkubation von Schweineelastase, einer Kollagenase, nahezu ohne chirurgische Manipulation ein Aneurysma erzeugt wird, das in Hämodynamik und Morphologie dem des Menschen vergleichbar ist (Altes u. a., 2000). Das Kaninchen erweist sich im Hinblick auf die Homologie von Blut- und Gerinnungssystem zum Menschen als Tier der Wahl (Altes u. a., 2000). Daneben verweisen sowohl Altes et al., als auch Cloft et al. auf die Vergleichbarkeit des Blutdrucks von Kaninchen und Mensch (Altes u. a., 2000; Cloft u. a., 1999). Der Blutdruck des Kaninchens beträgt in der Systole 90-130 mmHg und in der Diastole 60-90 mmHg (Harris, 1994; Cloft u. a., 1999).

Das erzeugte Aneurysma entspringt dem kurvigen Verlauf des Truncus brachiocephalicus und ist damit einem paraophthalmischen Aneurysma des Menschen vergleichbar (Short u. a.,

2001; Altes u. a., 2000).

Für die Aneurysmainduktion wird, wie in Abbildung 1.12 dargestellt, ein 2F-Arterien-emboliekatheter (so genannter Ballonkatheter), und ein 3F Mikrokatheter über die zuvor in die Arteria carotis communis (ACC) dextra eingelegte Schleuse retrograd in die ACC eingeführt. Der Ballonkatheter dient dem Verschluss der A. carotis communis an ihrer Bifurkation. Über den Mikrokatheter erfolgt dann die Elastasegabe. Der Verschluss der rechten A. carotis communis beim Einsatz dieser Technik wird von den Tieren auf Grund der Durchgängigkeit des Circulus Willisii sowie der leptomeningialen Kollateralen gut toleriert (Altes u. a., 2000).



**Abbildung 1.12:** Schematische Darstellung des Elastase-induzierten Aneurysmamodells

Zwei Wochen nach der Inkubation zeigt sich an der Spitze des Truncus brachiocephalicus die endgültige Größe des sackförmigen Aneurysmas mit einem variablen Durchmesser und einer Größe von ca. 5-10 mm. Das Aneurysma liegt genau in der Einstromzone des kurvig verlaufenden Truncus brachiocephalicus zur rechten Arteria subclavia. Die daraus resultierenden hohen Scherkräfte sind mit denen eines Aneurysmas an einer Gefäßaufzweigung vergleichbar (Altes u. a., 2000). Auch zehn Wochen nach der Induktion verändert sich die Morphologie des Aneurysmas nicht mehr (Cawley u. a., 1996; Fujiwara u. a., 2001). Auch sechs Monate nach der Aneurysmainduktion haben Altes et. al zudem weder nennbare radiologische noch histologische Veränderungen des induzierten Aneurysmas gegenüber der Anfangszeit verzeichnen können (Altes u. a., 2000). Es wurden auch keine Spontanthrombosen gefunden. Bereits zwei Wochen nach der Aneurysmainduktion zeigen histologische Untersuchungen eine Endothelialisierung im Lumen. Spetzger et. al beschrieben, dass der durchschnittliche Durchmesser der A. carotis communis eines Kaninchens dem einer huma-

nen A. cerebri anterior und der Arteria cerebri media entsprechen (Spetzger u. a., 1996). Das Modell erlaubt zudem auch die histopathologische Aufarbeitung des Aneurysmas und des Embolisationsmaterials und die Beobachtung biologischer Reaktionen wie Veränderung der Gefäßstrukturen oder Thrombosierung. Damit eignet es sich hervorragend für den Einsatz zur Validierung neuer endovaskulärer Materialien und Methoden (Fujiwara u. Kallmes, 2002; Kallmes u. a., 1999a, 2002).

Die guten strömungsrelevanten und morphologischen Verhältnisse werden insbesondere dadurch erzielt, dass im Gegensatz zur chirurgischen Erzeugung eines Aneurysmas keine venöse Gefäßwand zum Einsatz kommt und die Erzeugung einer falschen Enge im Halsbereich unterbleibt, da keine Narbenbildung mit diesem Modell verbunden ist. Vielmehr handelt es sich um ein echtes, aus der Gefäßwand hervorgehendes Aneurysma.

Im Vergleich zu den chirurgischen Aneurysmamodellen, die eine intraoperative Mortalität von bis zu 25 % aufweisen (Spetzger u. a., 1996), ist das endovaskuläre Modell durch eine geringere prozedurale Morbidität und Mortalität (10 %) gekennzeichnet. Die Erfolgsquote des Elastase-induzierten Aneurysmamodells liegt bei ca. 85 % (Krings u. a., 2003; Fujiwara u. a., 2001; Kallmes u. a., 2002).

Ein Nachteil dieser Methode ist, dass das Aneurysma bisher nur in einem sehr eingeschränkten Bereich (lediglich an der A. carotis communis) induziert werden kann und zum jetzigen Zeitpunkt ausschließlich beim Kaninchen zum Einsatz kommt. Da zumindest eine ACC zur zerebralen Versorgung benötigt und die rechte ACC vollständig kopfwärts verschlossen wird, ist es nicht möglich an der linken ACC ebenfalls ein Aneurysma zu erzeugen. Erste in vitro Versuche das Elastase-induzierte Modell auf das Schwein zu übertragen scheiterten bisher (Miskolczi u. a., 1997). Die Schweineelastase führt beim Schwein selbst offensichtlich nicht zu einem Aneurysma. Versuche mit einer anderen Elastase wurden bisher noch nicht durchgeführt, da die derzeit alternativ verfügbaren Elastasen von Kleinnagern hergestellt werden und eine, vor allem für das Schwein, notwendige Menge daher mit unverhältnismäßigen Kosten verbunden wäre.

Ein Problem der Elastaseinduktion kann darin liegen, dass die Elastase aufgrund einer anatomischen Gefäßvariation über Gefäßäste, die aus der A. carotis communis abgehen, weggeschwemmt wird und nicht zum vollen Einsatz kommt. Bei Gefäßverbindungen zur Lunge kann dies durch Elastaseabschwemmungen zu schweren pulmonalen Komplikationen führen. Derartige Varianten kommen jedoch äußerst selten vor (Bugge, 1967).

In unserer Arbeitsgruppe variieren wir die Form der Aneurysmen entsprechend ihres Verwendungszwecks mittlerweile durch unterschiedliche Induktionstechniken. Hierzu wird das ursprüngliche, von Altes und Cloft entwickelte Modell für die Erzeugung schmalbasiger Aneurysmen eingesetzt. Breitbasige Aneurysmen entstehen, indem der Ballonkatheter zunächst über den Ursprung der Arteria carotis communis hinausgeschoben, dort inflatiert und nachfolgend vorsichtig direkt in den Ursprung der ACC zurückgezogen wird. Da in diesem Fall eine verstärkte Einwirkung der Elastase auf den Gefäßabgang und eine stärkere Dehnung in diesem Bereich durch den Ballon erzielt wird, sind die so erzeugten Aneurysmen breitbasig.

Das Elastase-induzierte Aneurysmamodell eignet sich hervorragend für die Validierung neuer endovaskulärer Implantate sowie für ein Anwendertraining und geht dabei mit einer verhältnismäßig geringen Belastung der Tiere, niedrigen Kosten und einer gut reproduzierbaren Operationstechnik einher.

## 2 Zielsetzung und Fragestellung

Das Ziel dieser Arbeit ist die Evaluierung eines neuen, elektrolytisch ablösbaren, hochflexiblen Stentsystems für intrakranielle Gefäßerkrankungen, speziell zur kombinierten Embolisation breitbasiger Aneurysmen mittels Stent und Coils. Dazu werden zehn Chinchilla-Bastard Kaninchen nach Einsatz des Stentsystems über einen Zeitraum von drei Monaten unter kontrollierten Bedingungen beobachtet und klinisch wie abschließend histologisch untersucht.

### 2.1 In-vivo Validierung

Werden die Anforderungen, die an einen optimalen Stent hinsichtlich Handhabung, Material und Verträglichkeit gestellt werden, von dem von uns eingesetzten Stentsystem erfüllt?

1. Ist der Stent flexibel und leicht durch die Gefäße navigierbar?
2. Ist der Stent vollständig repositionierbar und auch nach einer kompletten Entfaltung wieder zu entfernen?
3. Ist der Stent elektrolytisch sicher von seinem Führungsdraht abzulösen?
4. Besitzt der Stent ausreichend enge Stentmaschen, um eine Protrusion der in das Aneurysma eingebrachten Coils zu verhindern und dabei gleichzeitig eine gute Passierbarkeit für den Mikrokatheter für das nachfolgende Coiling?
5. Besitzt der Stent ausreichende Radialkräfte, um der Gefäßwand sicher anzuliegen?
6. Liegt der Stent während der Embolisation des Aneurysmas stabil im Gefäß?
7. Ist der Stent während seiner Implantation, der Embolisation und in den Verlaufskontrollen in der Durchleuchtung ausreichend sichtbar?
8. Bleibt der Stent über den Untersuchungszeitraum stabil in Bezug auf Lage und Konfiguration?
9. Ist der Stent über den gesamten Untersuchungszeitraum frei durchflossen?
10. Ist eine Verlaufsuntersuchung durch minimal-invasive Bildgebungen wie CT und MRT möglich?
11. Besteht eine Biokompatibilität des Stents mit der Gefäßwand und dem umgebenden Gewebe?

Die genannten Unterpunkte werden anhand eines standardisierten Interventionsprotokolls bewertet.

Das Interventionsprotokoll befindet sich in Anhang A.

## **2.2 Kriterien der Handhabung**

### **2.2.1 Handhabung des Stents**

Es soll die praktische Anwendung des Stents untersucht werden. Zu diesem Zweck wird seine Handhabung, seine Platzierbarkeit sowie seine Ablösbarkeit bewertet.

Wichtig für die Handhabung des Stents ist dessen Übergabe in das Mikrokathetersystem und seine Platzierbarkeit im Gefäßsystem. In diesem Versuchsabschnitt soll zudem die Röntgensichtbarkeit, die für eine zielgenaue Platzierung eines Stents unabdingbar ist, bewertet werden.

Nach dem Absetzen des Stents wird sein Verhalten im Gefäßsystem beobachtet.

Ein weiterer wichtiger Bewertungsbereich stellt die Replatzierbarkeit des Stents dar.

Als letztes wird beurteilt, wie viele Ablöseversuche und welche Ablösezeit für das Abtrennen des Stents von seinem Führungsdraht notwendig sind.

### **2.2.2 Stentverhalten während des Coilings**

Das Verhalten des Stents während des Coilings wird insbesondere im Hinblick auf eine mögliche Verschiebung des Stents beobachtet und dokumentiert.

Weitere Beurteilungskriterien sind die Katheterstabilität und wie gut sich der Mikrokatheter durch die Stentmaschen in das Aneurysma vorschieben läßt.

Zudem ist die Beurteilung der Radialkraft des Stents ein wichtiges Kriterium während des Coilings.

## **2.3 Kontrolluntersuchungen mittels CT, MRT und DSA**

Nach drei Monaten werden bei jedem Kaninchen Kontrolluntersuchungen mittels der bildgebenden Modalitäten CT, MRT sowie i.v. und i.a. DSA durchgeführt. Hierbei wird nicht nur überprüft, wie gut der Stent mit den genannten Verfahren dargestellt werden kann, sondern es wird insbesondere das Interventionsergebnis (Aneurysma verschlossen, Trägergefäß frei durchflossen) beurteilt.

### **2.3.1 Langzeitdurchgängigkeit**

In der DSA wird der Durchfluss von Trägergefäß und Aneurysma beurteilt.

Die MRA erlaubt es, in der Kombination von TOF und KM-MRA Informationen zum Aneurysmaverschluss, dem Stentdurchfluss, zur Parenchymdurchblutung, möglichen Entzündungsreaktionen und Informationen zur Gefäßwand zu gewinnen.

In der CTA können vorrangig Aussagen zum Stent selbst, wie Materialbrüche, Verformungen oder Stenosen, getroffen werden.

### **2.3.2 Verschlussqualität und Rekanalisation**

Die Verschlussqualität des Aneurysmas wird einmal direkt im Anschluss an die Embolisation sowie während der Kontrolluntersuchungen nach drei Monaten beurteilt.

An dieser Stelle werden auch mögliche Coilprotrusionen, ein Blutrestestrom in das Aneurysma sowie eine Rekanalisation protokolliert.

## **2.4 Histologie**

In der Histologie soll die Biokompatibilität des Stents betrachtet werden.

# 3 Material und Methoden

## 3.1 Material

### 3.1.1 Geräte

- Angiographieanlage, uniplanar, Powermobil, Siemens, München, Deutschland
- Chirurgisches Operationsbesteck Aesculap (anatomische und chirurgische Pinzetten, Skalpellhalter, Präparierschere, Fadenschere, Wundspreizer, Gefäßclip, Gefäßschere, Knochenschere), Aesculap, Tuttlingen, Deutschland
- EDC-II Ablösestation, Dendron, Bochum, Deutschland/MTI Irvine, Kalifornien, USA
- Elektrokauter Surgiton Vet-Surg, Ellman International Inc., Hewlett, USA
- Kleintierschermaschine Favorita II, Aesculap, Tuttlingen, Deutschland
- Perfusor Syramed<sup>®</sup>  $\mu$ SP 6000, arcomed ag, Schweiz
- Pulsoxymeter, Nonin 8604D, Nonin Medical Inc., Plymouth, USA
- Somatom Sensation Mehrschicht-Spiral-CT, 16-Zeiler, Siemens, Erlangen, Deutschland
- Sonata Magnetom, 1,5 Tesla, Siemens, Erlangen, Deutschland
- Thermo Lux<sup>®</sup> - Wärmeunterlage, Witte & Sutor GmbH, Murrhardt, Deutschland

### 3.1.2 Reagenzien und Medikamente

- Aspirin<sup>®</sup> i.v., Bayer, Leverkusen, Deutschland
- Baytril<sup>®</sup> 5%, Bayer, Leverkusen, Deutschland
- Bepanthen<sup>®</sup> Augen- und Nasensalbe, Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Whylen, Deutschland
- Cutasept<sup>®</sup>F, Bode Chemie Hamburg, Hamburg, Deutschland
- Elastase (Schweinepankreas), Worthington Biochemical Corporation, Lakewood, USA
- Eutha77<sup>®</sup>, Essex Tierarznei, München, Deutschland

- Formaldehyd-Lösung 4,5 %, Otto Fischer, Saarbrücken, Deutschland
- Ketamin 10 %, CEVA Tiergesundheit GmbH, Düsseldorf, Deutschland
- Liquemin<sup>®</sup> N5000, Hoffmann-La Roche, Grenzach-Whylen, Deutschland
- Magnevist<sup>®</sup>, Schering AG, Berlin, Deutschland
- NaCl 0,9 %, Delta Select, Pfullingen, Deutschland
- Propofol<sup>®</sup> 1 % MCT Fresenius, Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg v.d.H., Deutschland
- Rimadyl<sup>®</sup>, Pfizer, Karlsruhe, Deutschland
- Skinsept<sup>®</sup> G Lösung, Ecolab, Düsseldorf, Deutschland
- Sprühpflaster, Hansaplast<sup>®</sup>, Beiersdorf AG, Hamburg, Deutschland
- Ultravist<sup>®</sup> 300, Schering AG, Berlin, Deutschland
- Vetalgin<sup>®</sup>-Injektionslösung, Intervet, Wien, Österreich
- Xylazin<sup>®</sup> 2 %, CEVA Tiergesundheit GmbH, Düsseldorf, Deutschland

### 3.1.3 Verbrauchsmaterialien

- 4-Wege-Hahn, Smith Medical Deutschland, Kirchseeon, Deutschland
- Abdecktuch 45x75 cm, variables Loch, Raguse, Much, Deutschland
- Absorbierendes Standardtuch, 90x90 cm, Kimberly Clark, Roswell, USA
- Druckspülbeutel Macoflex N 500 ml, 0,9 % NaCl-Lsg., Maco Oharma Int., Langen, Deutschland
- Einmal-Rasierer, Dahlhausen, Köln, Deutschland
- Einmal-Skalpell No.11, pfm, Köln, Deutschland
- Einmal-Skalpellklingen Nr. 23, Bayha, Tuttlingen, Deutschland
- Einmalspritzen 1 ml, Terumo<sup>®</sup> Europe N.V., Leuven, Belgien
- Einmalspritzen 2 ml, 5 ml, 10 ml, BD Discardit<sup>™</sup> II steril, Becton Dickinson, Fraga, Spanien
- Hämostatisches Ventil, Boston Scientific/Target<sup>™</sup>, Fremont, USA

- Kanülen steril, blau, Nr.16, 0,6x25 mm, BD Microlance™, Becton Dickinson, Fraga, Spanien
- Kanülen steril, gelb, Nr.1, 0,9x40 mm, BD Microlance™ 3, Becton Dickinson, Fraga, Spanien
- Leukostrip®<sup>®</sup>, Wundnahtstreifen, Smith+Nephew, Clayton, Australien
- Mullkompressen 10x12,5 cm, NOBA Verbandmittel, Danz, Wetter, Deutschland
- Original-Perfusor®<sup>®</sup> Leitung, 150 cm, Luer Lock, Braun®<sup>®</sup>, Melsungen, Deutschland
- Original-Perfusor®<sup>®</sup> Spritze, 50 ml, Luer Lock, Braun®<sup>®</sup>, Melsungen, Deutschland
- Perma-Hand®<sup>®</sup> Seide, schwarz geflochten mit Nadel, 2/0, nicht resorbierbar, Ethicon®<sup>®</sup>, Johnson & Johnson International, Brüssel, Belgien
- Perma-Hand®<sup>®</sup> Seide, schwarz geflochten, 4/0, nicht resorbierbar, Ethicon®<sup>®</sup>, Johnson & Johnson International, Brüssel, Belgien
- Schlinggazetupfer 20x20 cm, Fuhrmann Verandstoffe, Much, Deutschland
- Trachealtubus, 2,5-3,5 oral/nasal 3,6-4,9, Contour™<sup>™</sup>, Mallinckrodt Medical, Athlone, Irland
- Tropfenzähler, Dial-A-Flo, Abbott, Donegal, Irland
- Venenverweilkanüle, blau, G22, 0,9x25 mm, KLINIKA Medical, Usingen, Deutschland
- Vicryl®<sup>®</sup>, 4/0, ungefärbt, geflochten, resorbierbar, Ethicon®<sup>®</sup> Johnson & Johnson International, Brüssel, Belgien
- Wattestäbchen mit kleinem und großem Kopf, Maimed, Neuenkirchen, Deutschland

### 3.1.4 Versuchstiere

Der Versuchstierantrag für dieses Projekt wurde durch die Bezirksregierung Düsseldorf unter dem Aktenzeichen 50.5.230-4-56/01 genehmigt. Während des Versuchs wurde an allen Stellen und zu jedem Zeitpunkt die rechtlichen und tierschutzrelevanten Anforderungen eingehalten.

Für diese Studie wurden männliche und weibliche Kaninchen der Rasse Chinchilla Bastard verwendet. Die Kaninchen wurden über das Zentrale Tierlabor (ZTL) des Universitätsklinikums Essen von der Fa. Charles River WIGA GmbH mit Sitz in Sulzbach, Deutschland bezogen.

Die Tiere besaßen zu Beginn des Versuchs ein Gewicht zwischen 3,40 und 4,33 kg. Zum Ende des Versuchs nach maximal 40 Wochen betrug das Gewicht bis zu 4,73 kg.

Die Tiere wurden im ZTL in Einzelkäfigen mit einer Grundfläche von ca. 0,44 m<sup>2</sup> bei einer Käfighöhe von 0,6 m auf einem Kunststofflochboden gehalten. Die Umgebungsbedingungen betragen durch entsprechende Lüftungsanlagen mit einem 12-fachen Luftwechsel konstant 21 °C ± 1 °C Lufttemperatur und 55 % ± 5 % Luftfeuchtigkeit. Die Tiere wurden einer künstlichen Tag-/Nachtperiodik ausgesetzt, die während der Sommermonate von 7:00 bis 19:00 Uhr und während der Wintermonate von 6:00 bis 18:00 Uhr die Tagesperiode in den Räumlichkeiten simulierte. Die Tiere hatten während der gesamten Zeit freien Zugang zu dem Alleinfutter K/H V2333 der Fa. Sniff (Soest), Heubriketts (Presslinge mit einer Größe von 60 mm) und Leitungswasser (städtisches Trinkwasser) über Trinkwasserflaschen.

Die genannten Haltungsbedingungen wurden konstant über den gesamten Versuchszeitraum gewährleistet.

Die Namensgebung der Tiere erfolgte zum Zeitpunkt der Aneurysmainduktion. Jedes der Tiere erhielt, um im System jederzeit wieder auffindbar zu sein, einen „Nachnamen“ sowie einen „Vornamen“. Der Nachname lässt Rückschlüsse zu, dass es sich um ein Tier handelt sowie auf die Projektgruppe und die Tierart. Der Vorname entspricht einer von der Forschungsgruppe gewählten Nummerierung. Die in diesem Versuch eingesetzten Tiere hießen daher: Aniwprab, AN 17, AN 30, AN 31, AN 42, AN 44, AN 46, AN 47, AN 50, AN 52, AN 62, AN 64 und AN 66. Um die Ergebnisse übersichtlicher darzustellen, werden die Tiere in dieser Arbeit jedoch mit den fortlaufenden Tiernummern 1-12 bezeichnet.

### 3.1.5 Endovaskuläres Material

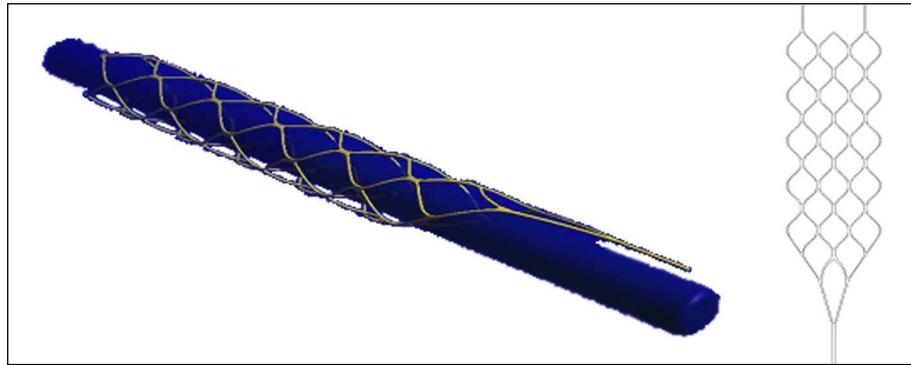
#### 3.1.5.1 Neurostent

Der Stent wird über dem Aneurysmaeingang abgesetzt und soll den nachfolgend durch die Stentmaschen in das Aneurysma eingebrachten Spiralen als Widerlager dienen. Daneben dient er dazu, das Gefäß, in dem er sich befindet, offen zu halten. Mit dieser Technik soll nicht nur ein dichter Verschluss des Aneurysmas mit Platinspiralen und damit eine schnellere und bessere Thrombosierung, sondern auch eine Modulierung des Blutstroms über der Aneurysmabasis möglich werden.

Der verwendete Stent ist ein so genannter Nitinolstent, der von der Firma Dendron/MTI hergestellt wurde. Nitinol ist eine Nickel-Titan-Legierung mit einem Formgedächtnis, die vom amerikanischen Naval Ordnance Laboratory entwickelt wurde. Bei Memory- oder Formgedächtnis-Legierungen handelt es sich um solche, die die Fähigkeit besitzen, sich bei Temperaturzufuhr in eine vorhergehende Form zurückzuwandeln.

Bei dem eingesetzten Stentsystem besteht der Stent aus einem offenen Design, bei dem die honigwabeförmigen Maschen in sich geschlossen und untereinander miteinander verbunden sind. Eine Schemazeichnung des Prototyps zeigt in Abbildung 3.1 das Design des Stents.

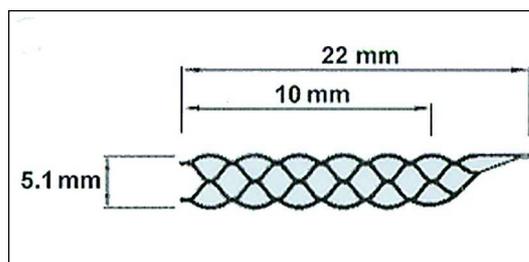
Der Stent ist seiner Länge nach nicht zu einem geschlossenen Schlauch gearbeitet und ermöglicht so je nach Gefäßgröße eine unterschiedlich starke Überlappung der Stentmaschen



**Abbildung 3.1:** Prototyp des Nitinolstents: Schemazeichnung

in longitudinaler Ausrichtung. Der Stent kann sich daher der Gefäßgröße, insbesondere wenn er etwas zu groß gewählt wurde, deutlich besser anpassen. Zum Zeitpunkt unserer Studie stand das Stentsystem mit Durchmessern von 2 bis 7 mm und Längen von 10 bis 35 mm zur Verfügung. Verwendet wurden entsprechend der Gefäßkaliber nur Stents mit einem Durchmesser von 2,5 bis 5,1 mm und einer Länge von 10 mm (siehe Abbildung 3.2). Die Wandstärke des Stents betrug 50-70  $\mu\text{m}$ . Der Außendurchmesser erlaubte das Verschieben durch einen Mikrokatheter mit einem Innenlumen von 0,021 - 0,027 inch in das Zielgefäß. Der Führungsdraht, mit dem der Stent für seine Positionierung verbunden ist, besteht aus Edelstahl und erlaubt neben einer exakten Positionierung auch das Wiedereinziehen sowie eine Repositionierung des Stents selbst nach initial vollständiger Entfaltung. Von dem Führungsdraht wird der Stent mit einem handelsüblichen EDC-II Ablösesystem direkt durch Strom (2 mA, 4-6 V) elektrolytisch abgelöst.

Der Stent ist mit zwei Markern, einem proximalen und einem distalen, ausgestattet, die gemeinsam eine kontrollierte Positionierung und Entfaltung des Stents ermöglichen. Leistungstests haben gezeigt, dass es nahezu unmöglich ist, die Ablösezone in ihrem normalen Gebrauch zu strecken oder abzureißen.



**Abbildung 3.2:** Größenverhältnisse des Neurostent Prototyps

Es wurden folgende Neurostents verwendet:

- NeuroStent, AS-4-10 Länge 10 mm, Durchmesser 5,1 mm, Dendron, Bochum, Deutschland/MTI, Irvine, Kalifornien, USA

- NeuroStent, AS-4-10 Länge 10 mm, Durchmesser 4,0 mm, Dendron, Bochum, Deutschland/MTI, Irvine, Kalifornien, USA
- NeuroStent, AS-3-10 Länge 10 mm, Durchmesser 4,1 mm, Dendron, Bochum, Deutschland/MTI, Irvine, Kalifornien, USA
- NeuroStent, AS-3-10 Länge 10 mm, Durchmesser  $\geq 2,5$  mm  $< 3,0$  mm, Dendron, Bochum, Deutschland/MTI, Irvine, Kalifornien, USA

### 3.1.5.2 Coils

Im Rahmen dieser Studie wurden ausschließlich Coils der Firma Dendron, Bochum, Deutschland/MTI, Irvine, Kalifornien, USA verwendet.

Bei den verwendeten Coils handelte es sich um Coils mit verschiedenen Durchmessern und Längen, Festigkeiten und Konfigurationen, mit denen ein Verschluss der induzierten Aneurysmen erfolgte. Die Coils waren aus Platin gearbeitet und mit ihrem so genannten Pusher (Führungsdraht) verbunden, mit dem sie im Mikrokatheter bis zum Aneurysma vorgeschoben und dann in dieses eingebracht wurden. Nachdem sich die Coils in ihrer korrekten Lage befanden, erfolgte die elektrolytische Trennung an der Ablösestelle zum Pusher. Hierzu floss Strom zwischen einer Kanüle, die im Oberschenkel des Tieres eingestochen war, und dem Führungsdraht. Die Coils wurden elektrolytisch abgelöst. Der Pusher wurde nachfolgend aus dem Mikrokatheter zurückgezogen und entfernt, die Coils verblieben im Aneurysma.

Es wurden die nachfolgenden Coils verwendet:

- E-2-1-T10-TS, Dendron, Bochum, Deutschland/MIT, Irvine, Kalifornien, USA
- E-2-3-T10-SO, Dendron, Bochum, Deutschland/MTI, Irvine, Kalifornien, USA
- E-2-6-T10-TS, Dendron, Bochum, Deutschland/MTI, Irvine, Kalifornien, USA
- E-2-8-T10-TS, Dendron, Bochum, Deutschland/MTI, Irvine, Kalifornien, USA
- E-2-8-T10-SO, Dendron, Bochum, Deutschland/MTI, Irvine, Kalifornien, USA
- E-3-3-T10-SO, Dendron, Bochum, Deutschland/MTI, Irvine, Kalifornien, USA
- E-3-8-T10, Dendron, Bochum, Deutschland/MTI, Irvine, Kalifornien, USA
- E-3-10-T10, Dendron, Bochum, Deutschland/MTI, Irvine, Kalifornien, USA
- E-4-6-T10-SO, Dendron, Bochum, Deutschland/MTI, Irvine, Kalifornien, USA
- E-4-8-T10-CT, Dendron, Bochum, Deutschland/MTI, Irvine, Kalifornien, USA
- E-4-8-T10-SO, Dendron, Bochum, Deutschland/MTI, Irvine, Kalifornien, USA
- E-4-10-T10, Dendron, Bochum, Deutschland/MTI, Irvine, Kalifornien, USA

- E-4-10-T10-MD, Dendron, Bochum, Deutschland/MTI, Irvine, Kalifornien, USA
- E-4-15-T10, Dendron, Bochum, Deutschland/MTI, Irvine, Kalifornien, USA
- E-5-5-T10-SO, Dendron, Bochum, Deutschland/MTI Irvine, Kalifornien, USA
- E-5-15-T10-MD, Dendron, Bochum, Deutschland/MTI, Irvine, Kalifornien, USA
- E-6-20-T10-MD, Dendron, Bochum, Deutschland/MTI, Irvine, Kalifornien, USA
- E-6-20-T18, Dendron, Bochum, Deutschland/MTI, Irvine, Kalifornien, USA
- E-7-30-T10, Dendron, Bochum, Deutschland/MTI, Irvine, Kalifornien, USA
- E-8-10-T10, Dendron, Bochum, Deutschland/MTI, Irvine, Kalifornien, USA

<b>E</b>	Artikelbezeichnung des Herstellers
<b>1.Zahl</b>	Durchmesser der Coil in mm
<b>2.Zahl</b>	Länge der Coil in cm
<b>T + Zahl</b>	Stärke des Drahtes, aus dem die Coil gewickelt ist, in hundertstel Inch
<b>TS</b>	<i>Tension Safe</i> (nicht überdehnbar)
<b>SO</b>	<i>Soft</i> (besonders weich)
<b>CT</b>	<i>Curved Tip</i> (J-Form) (j-förmige Spitze)
<b>MD</b>	<i>Multi Diameter</i> (dreidimensional)

Aus den Bezeichnungen der Coils ergaben sich die folgenden Informationen. In diesem Beispiel exemplarisch an E-2-1-T10-TS:

E - 2 mm Durchmesser - 1 cm Länge - 0,26 mm Drahtdicke - *Tension Safe*

### 3.1.5.3 Kathetersysteme

- Arterien-Embolektomiekatheter, Fogartyballon, 2F, Horizon Medical Products, Florida, USA
- Avanti™ + Introducer, 5F, 5,5 cm, Cordis Corporation, Miami, USA
- Führungskatheter, 5F vertebral, Terumo, Tokyo, Japan
- Mikrodraht, Transend Ex-14, Boston Scientific/Target Therapeutics, Fremont, USA
- Mikrokatheter, 2F, Rebar 18, Dendron, Bochum, Deutschland/MTI, Irvine, Kalifornien, USA
- Mikrokatheter, 3F, Rebar 18, Dendron, Bochum, Deutschland/MTI, Irvine, Kalifornien, USA
- Vertebraliskatheter, Radiofocus Glidecath, Vertebral 4F, Terumo® Europe N.V., Leuven, Belgien

## 3.2 Methode

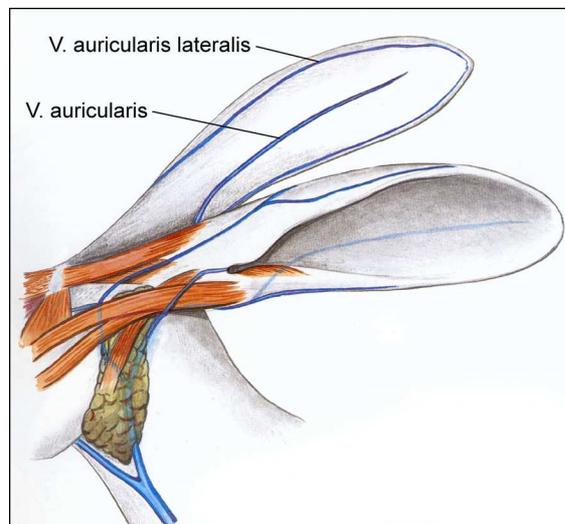
### 3.2.1 Narkose

Zur Induktion des Aneurysmas, für die Intervention sowie für die Abschlusskontrolle erhalten die Tiere zunächst eine einleitende Kurznarkose und im Anschluss daran eine intravenöse Dauernarkose. Für die Untersuchungen zur Kontrolle der Aneurysmainduktion nach ca. 3 Wochen ist auf Grund der geringen Zeit (ca. 10 min), die dafür benötigt wird, eine Kurznarkose ausreichend.

Die Kurznarkose wird subcutan dorsolateral in Höhe eines der Schulterblätter verabreicht. Hierzu wird ein Gemisch aus 3,5 ml Ketamin (10 % Ketaminhydrochlorid) und 1,5 ml Xylazin<sup>®</sup> (2 % Xylazinhydrochlorid), von dem die Tiere 1 ml Suspension/kg KGW erhalten, verwendet.

Nach Narkoseeintritt werden dem Kaninchen am äußeren Ohrrand des linken Ohres die Haare um die V. auricularis lateralis entfernt und dieser Bereich mit Cutasept, um Sterilität zu erhalten und die Vene besser darstellen zu können, desinfiziert und eine Venenverweilkanüle der Größe 0,9x25 mm steril in die Ohrrandvene, die in Abbildung 3.3 dargestellt ist, eingebracht. Mit steriler 0,9 % NaCl-Lösung erfolgt eine Prüfung der Durchgängigkeit der Kanüle.

Um ein Austrocknen der Hornhaut zu verhindern, erhalten die Tiere einen ca. 0,5 cm langen Streifen Augensalbe in den unteren Lidsack.



**Abbildung 3.3:** Ohrrandvene beim Kaninchen

Je nach Gewicht und Größe des Tieres, wird dieses mit einem im Durchmesser 2,5-3,5 mm großen Tubus intubiert. Die Tiere atmen während der gesamten Narkosedauer spontan, der Tubus dient auch im weiteren Verlauf lediglich der künstlichen Beatmung mit manueller

Ventilation im Fall eines Atemstillstands durch Narkoseunverträglichkeit oder Überdosierung des Narkosemittels.

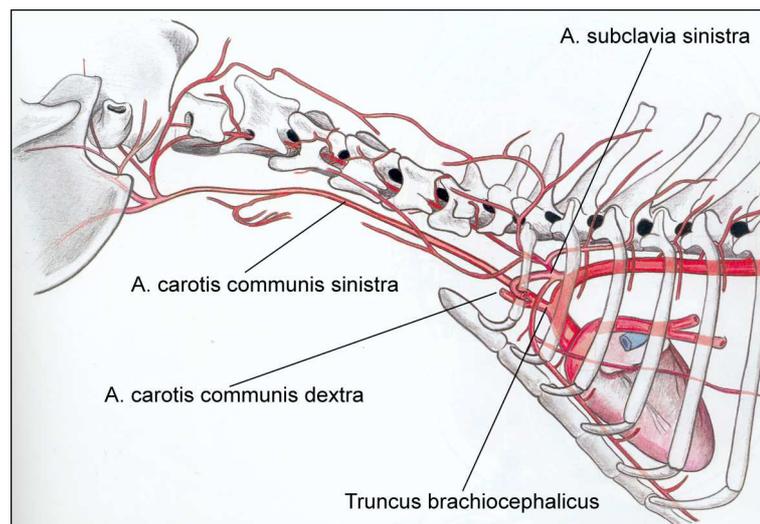
Bei den Tieren, die eine Langzeitnarkose benötigen, wird mit Hilfe einer Perfusorleitung ein Perfusor mit 1 % Propofol<sup>®</sup> angeschlossen. Im weiteren Verlauf erhalten die Tiere 4 ml/kg KGW/h Propofol 1 % i.v. zur Aufrechterhaltung der Narkose. Ziel der Narkose ist es, die Empfindungs- und Bewusstlosigkeit in Kombination mit notwendiger Schmerzfreiheit und Muskelrelaxation, bei Aufrechterhaltung der Spontanatmung, zu erreichen. Es wird das Anästhesiestadium III angestrebt. Eine Überprüfung der Narkosetiefe erfolgt mit den üblichen Schmerz- und Schutzreflexen, wie Pupillar-, Lid und Kornealreflex und Reaktion auf einen operativen Reiz, so dass eine zeitnahe Reaktion auf die Anästhesietiefe, durch Herabsetzung oder Erhöhung des Narkosemittels, jederzeit möglich ist. Um die entsprechende Analgesie über die gesamte Dauer der Operationen aufrecht zu erhalten, erhält das Kaninchen zudem 0,1 ml/kg/KGW Vetalgin<sup>®</sup> per subcutaner Injektion.

Nach Abschluss der operativen Maßnahmen wird die Propofolzufuhr unterbunden. Sobald das Tier aufwacht, werden die Venenverweilkanüle und der Trachealtubus entnommen.

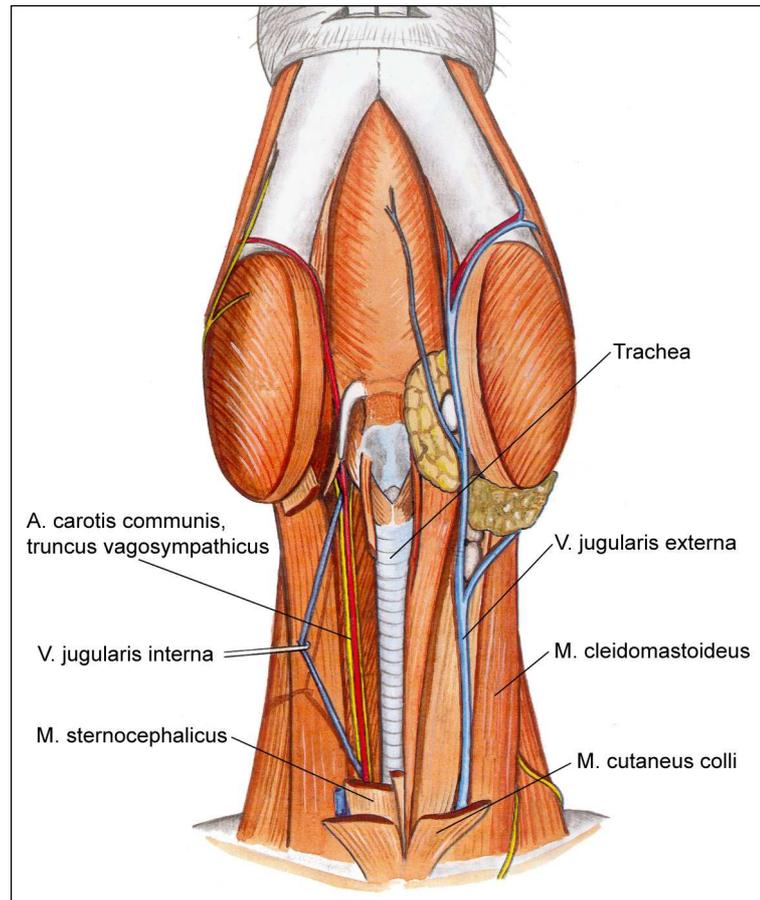
### 3.2.2 Aneurysmainduktion

Für die Aneurysmainduktion wird das OP-Feld bei dem entsprechend narkotisierten Kaninchen zunächst trocken und im Anschluss daran mit einem Nassrasierer auf der rechten, ventralen Halsseite im Bereich zwischen dem Unterkieferast (Margo ventralis der Mandibula) und dem ersten Rippenbogen (Höhe Clavicula) sowie von der Medianen bis zur rechten Halsseite rasiert. Das so vorbereitete Tier wird nun in Rückenlage auf den OP-Tisch verbracht und im Bereich des OP-Feldes großzügig mit Skinsept G desinfiziert.

Die Abbildungen 3.4 und 3.5 stellen die anatomischen Strukturen dar.



**Abbildung 3.4:** Anatomische Strukturen der Halsregion, nach lateral



**Abbildung 3.5:** Anatomische Strukturen der Halsregion, nach ventral

Ein steriles Lochtuch wird aufgelegt und deckt hierdurch den OP-Bereich ab. Der Hautschnitt erfolgt zwischen dem Unterkieferast und dem Schlüsselbein auf einer Länge von ca. sechs Zentimetern ca. 1,5 cm rechts paramedian.

Dann wird in steriler Technik die A. carotis communis dextra freipräpariert. Hierzu wird zunächst die Fettschicht durchtrennt und dann ein Zugang unter dem M. cutaneus colli freipräpariert. Zwischen dem M. sternocephalicus und dem M. cleidomastoideus wird dann die Arterie freigelegt. Die Arterie wird nun von ihren umgebenden Strukturen befreit, so dass eine mühelose Umschlingung des Gefäßes, wie in Abbildung 3.6(a), möglich ist.

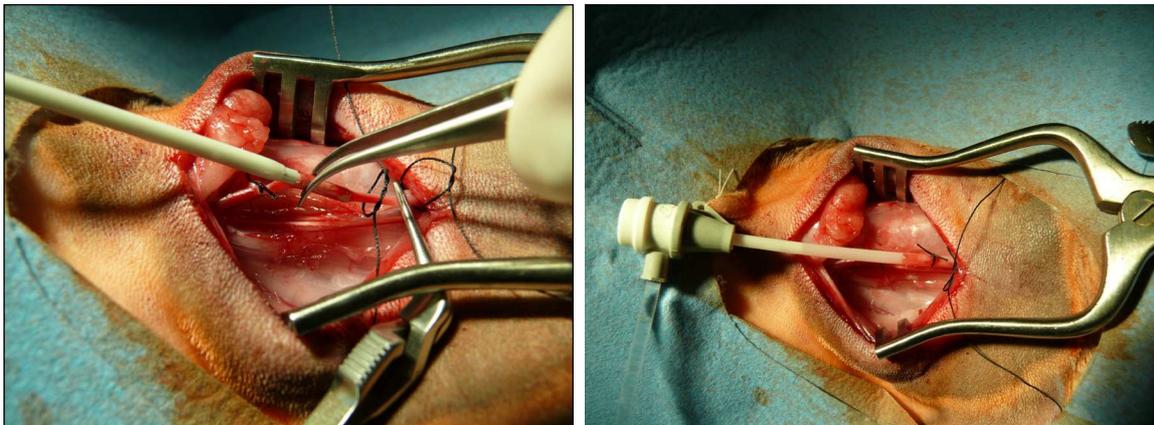
Zunächst erfolgt eine Ligatur der distalen A. carotis communis kranial, dann eine Umschlingung sowohl proximal als auch zwischen diesen beiden Ligaturen. Während die proximale Ligatur dem späteren Verschluss des Gefäßes nach kaudal dient, wird die mittlere Ligatur zur temporären Befestigung der Schleuse eingesetzt. Zum temporären Verschluss der A. carotis communis zur Arteriotomie wird zudem eine Gefäßklemme gesetzt, die, sobald die Schleuse ein Stück im Gefäßlumen platziert ist, wieder entfernt wird. Nach horizontaler Inzision des Gefäßes in der Mitte des nicht perfundierten Gefäßabschnitts (siehe Abbildung



(a) Freigelegte A. carotis communis dextra (b) Sondierung der Arteriotomie nach Inzision der Arterie

**Abbildung 3.6:** Aneurysmainduktion 1

3.6(b)), wird eine 5F-Schleuse retrograd (in Seldinger-Technik) in die A. carotis communis eingeführt (siehe Abbildung 3.7(a)) und diese sowohl mit der mittleren Ligatur als auch mit einem Knopfheft im Bereich des Unterkieferastes fixiert (siehe Abbildung 3.7(b)).

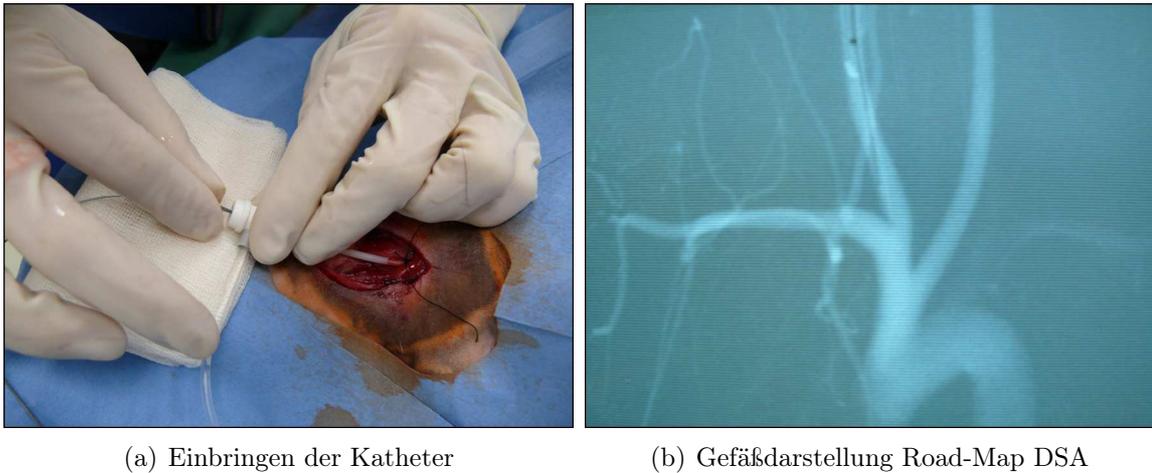


(a) Einlegen der Schleuse (b) Arterie mit eingelegter Schleuse

**Abbildung 3.7:** Aneurysmainduktion 2

Dann werden, wie in Abbildung 3.8(a) sichtbar, ein 3F Mikrokatheter, und ein 2F-Arterien-Embolektomiekatheter in die Schleuse eingeführt. Sowohl das Vorschieben der Katheter, die Inflation des Arterien-Embolektomiekatheters als auch die Kontrolle ihres endgültigen Sitzes werden fortwährend unter Durchleuchtungskontrolle (Abbildung 3.8(b)) durchgeführt.

Der Ballonkatheter wird über den Gefäßabgang der rechten A. carotis communis aus der rechten A. subclavia in den Truncus brachiocephalicus vorgeschoben und hier, wie in Abbildung 3.9(a) zu sehen ist, inflatiert, um dann in den Abgang der A. carotis communis



(a) Einbringen der Katheter

(b) Gefäßdarstellung Road-Map DSA

**Abbildung 3.8:** Aneurysmainduktion 3

hochgezogen zu werden. Dadurch ist kein Bluteinstrom mehr in die A. carotis communis vorhanden und der Totraum wird besser durch die Elastase inkubiert. Der Halsbereich wird gedehnt, so dass breitbasige Aneurysmen entstehen. Der Mikrokatheter wird ca. 1-2 cm oberhalb des Arterien-Embolektomiekatheters belassen.

Um sicher zu gehen, dass ein guter Gefäßverschluss vorliegt und um eine Verschleppung der Elastase während der Inkubation weitestgehend auszuschließen, wird der korrekte Sitz des Arterien-Embolektomiekatheters mittels einer Mischung aus je 50 % Ultravist<sup>®</sup> 300 und steriler 0,9 % NaCl - Lösung unter Durchleuchtung kontrolliert. Diese Mischung wird im weiteren Versuchsablauf wieder abgezogen, das Gefäß nach Deflation des Arterien-Embolektomiekatheters mit steriler NaCl-Lösung gespült, der Ballon erneut inflatiert und die Elastase-Mischung injiziert.

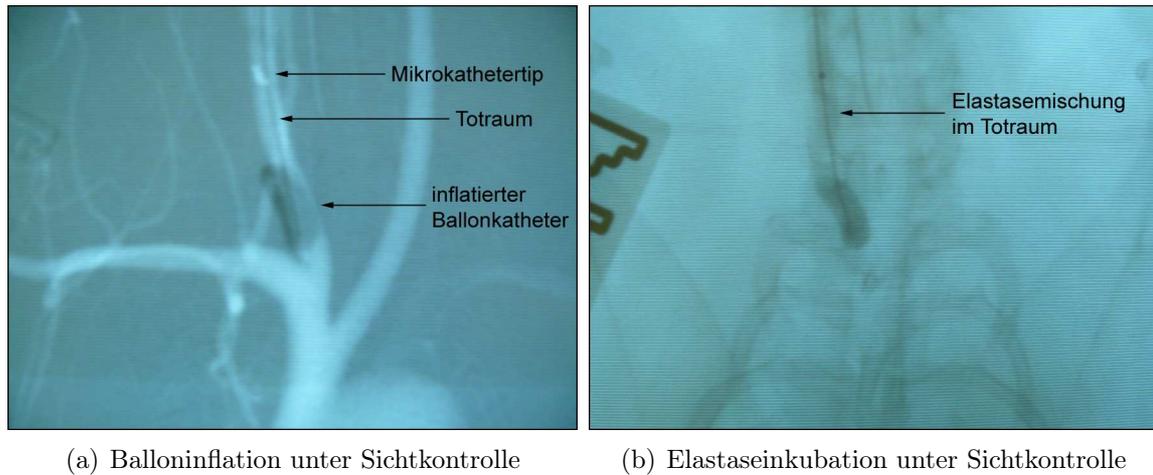
Die Elastase-Mischung besteht aus je einem Anteil 0,9 % NaCl und Kontrastmittel, sowie aus zwei Teilen Elastase (Elastase aus Schweinepankreas gewonnen, mit den Aktivitätsparametern 3,7 u/mgP, 22,7 mgP/ml, 84 u/ml). Von dieser Mischung werden ca. 1-1,5 ml Lösung über den Mikrokatheter in den entstandenen Totraum (siehe Abbildung 3.9(b)) in die proximale ACC bei inflatiertem Ballon eingebracht.

Auch dieser Vorgang erfolgt unter Durchleuchtungskontrolle, um sicher zu stellen, dass weder ein ungewollter Abfluss der Elastase noch eine Verschiebung des Arterien-Embolektomiekatheters erfolgt.

Nach einer Inkubationszeit von 20 Minuten werden die Elastase über den Mikrokatheter wieder abgezogen, der Arterien-Embolektomiekatheter deflatiert und die Kathetersysteme entnommen.

Unter vorsichtiger Entfernung der Schleuse wird die A. carotis communis proximal oberhalb des mit Elastase inkubierten Gefäßabschnitts verschlossen.

Zur medikamentösen Nachversorgung erhalten die Tiere 1 ml 5 % Baytril<sup>®</sup> s.c.. Zudem



**Abbildung 3.9:** Aneurysmainduktion 4

erfolgt vor dem endgültigen Verschluss der Hautnaht eine Wundlavage mit 1 ml Baytril<sup>®</sup> 5 %, um einer Wundinfektion vorzubeugen. Des Weiteren erhalten die Tiere zur Schmerzprophylaxe 0,5 ml Rimadyl<sup>®</sup> s.c., sowie 300 I.E. Liquemin<sup>®</sup> i.v., um eine Thrombose zu verhindern.

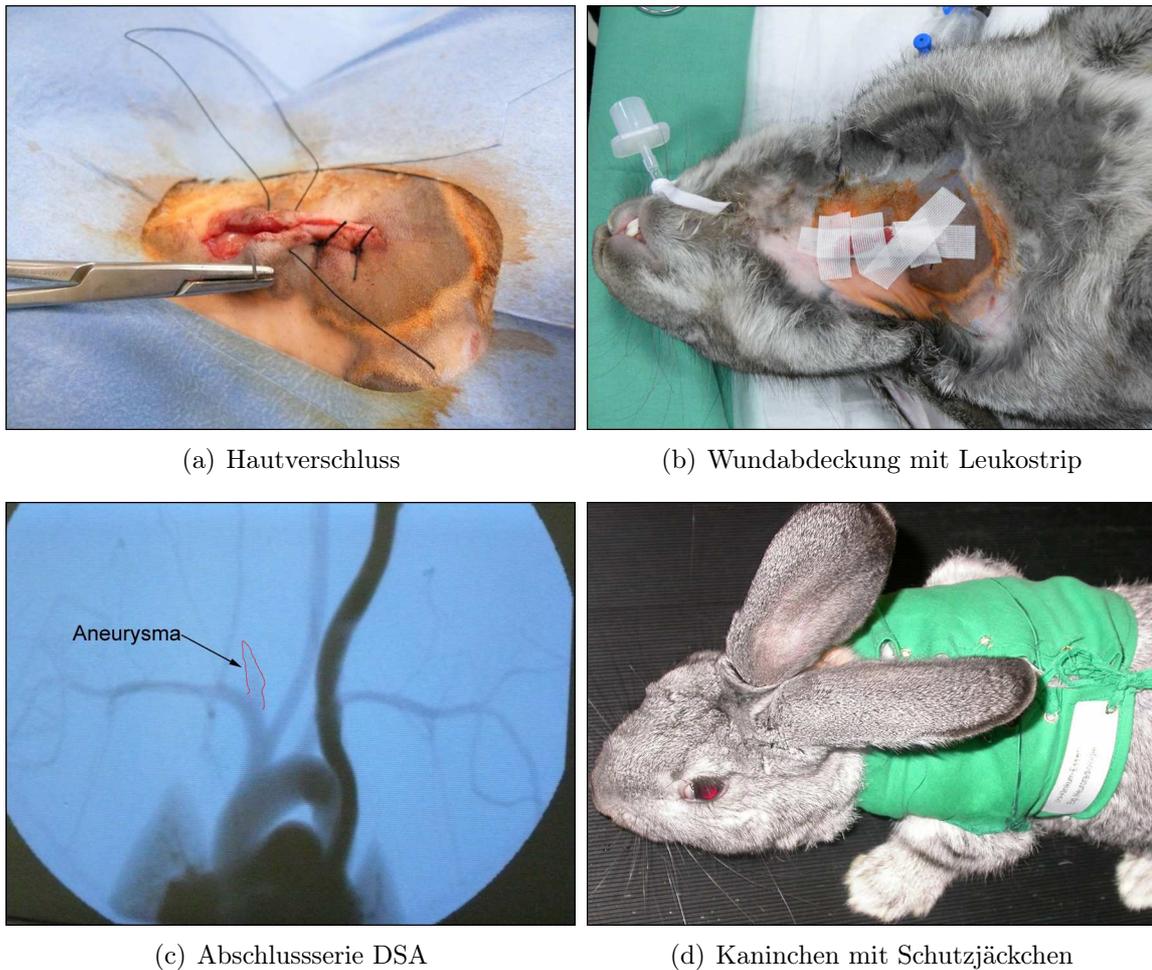
Der Hautverschluss erfolgt mit einem nicht resorbierbaren 2-0 Seidenfaden in Einzelknopftechnik. Die Nahttechnik wird in Abbildung 3.10(a) verdeutlicht. Zum Abschluss wird ein Sprühpflaster auf die Naht aufgebracht und diese abschließend mit Wundnahtstreifen (Leuko-strip) abgedeckt (Abbildung 3.10(b)). Die Fäden werden je nach Nahtentwicklung nach zehn bis vierzehn Tagen entfernt.

Vor dem Ausleiten der Narkose wird eine Kontrollangiographie (Abbildung 3.10(c)) angefertigt, die die primäre Ausprägung des Aneurysmas und die regelrechte Kontrastierung der übrigen Gefäße zeigt.

Damit die Tiere die Naht in der Phase der Wundheilung, durch Belecken oder Anknabbern, nicht wieder eröffnen, werden ihnen eigens entwickelte Jäckchen, die den Wundbereich abdecken, angezogen. Die Tiere zeigen, wie in Abbildung 3.10(d) zu sehen ist, keinerlei Beeinträchtigung durch diese Jäckchen.

Für die kommenden fünf Tage erhalten die Tiere weiterhin einmal täglich sowohl 1 ml 5 % Baytril<sup>®</sup>, als auch 0,5 ml Rimadyl<sup>®</sup> s.c.. Zudem erfolgt eine tägliche Nahtkontrolle sowie die Überprüfung des klinischen und neurologischen Zustandes der Tiere, besonders des rechten Vorderlaufes, um eventuelle Durchblutungsstörungen nach Gefäßmanipulationen früh zu erkennen. Bei diesen Kontrollen wird das Allgemeinbefinden der Tiere insbesondere im Hinblick auf einen möglichen Schlaganfall bei beidseitigem Carotisverschluss begutachtet.

Sofern Probleme hinsichtlich der Wundheilung oder anderer Natur auftreten, wird eine Verlängerung oder Änderung der entsprechenden versorgenden Maßnahmen nach allgemeingültigen tierärztlichen Standards angeordnet.



**Abbildung 3.10:** Aneurysmainduktion 5

### 3.2.3 Präparation für den Zugang der A. femoralis

Nachdem das Kaninchen, wie unter 3.2.1 beschrieben, in Narkose liegt, wird das OP-Feld (Oberschenkelinnenfläche des rechten Oberschenkels bis zur Medianen) zunächst trocken, im Anschluss daran mit einem Nassrasierer rasiert. Das so vorbereitete Tier wird nun in Rückenlage auf den OP-Tisch verbracht und im Bereich des OP-Feldes großzügig mit Skinsept G<sup>®</sup> desinfiziert. Anschließend wird der OP-Bereich mit einem sterilen Abdecktuch mit variablem Loch abgedeckt.

Nun erfolgt die Freilegung der A. femoralis dextra in steriler Technik. Hierzu wird die Haut in der Medianen der Oberschenkelinnenfläche auf einer Länge von ca. sechs Zentimetern etwas unterhalb des Knies bis in den Bereich der Leiste eröffnet.

Die anatomischen Strukturen der Oberschenkelinnenseite werden in den Abbildungen 3.11 und 3.12 dargestellt.

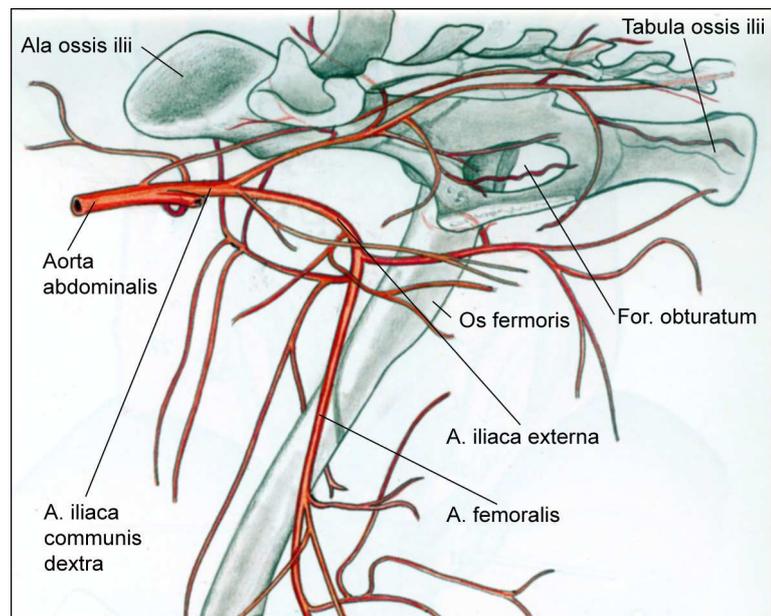


Abbildung 3.11: Oberschenkelarterien nach medial

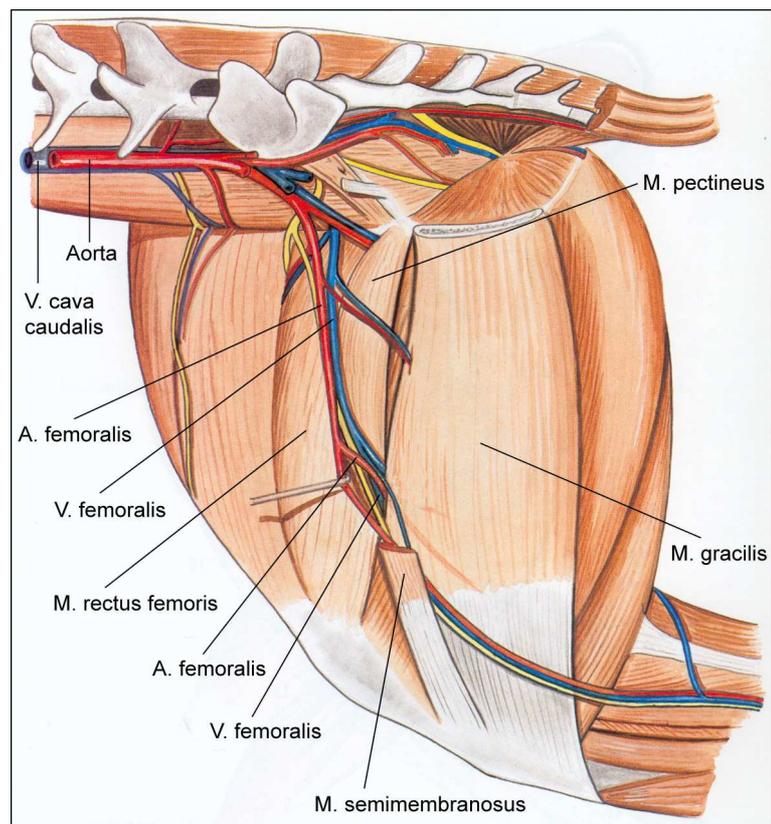
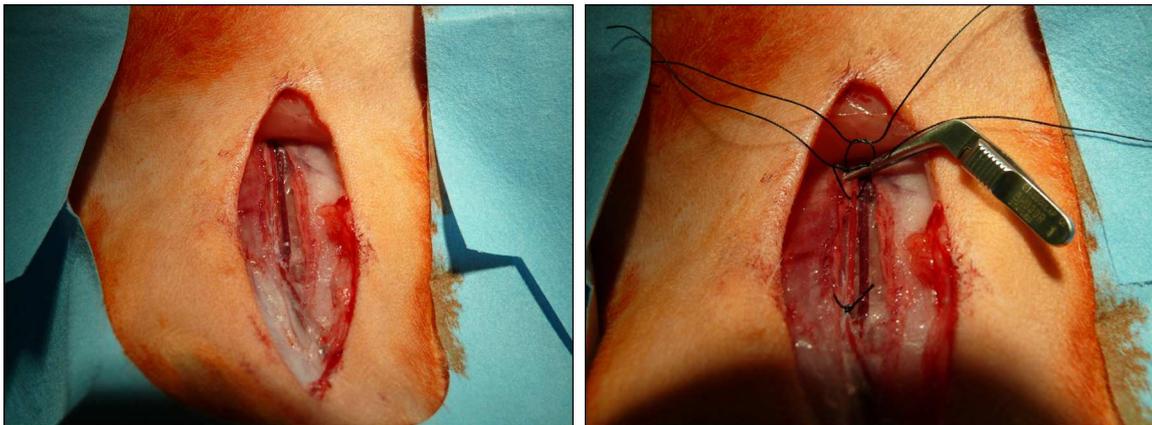


Abbildung 3.12: Anatomische Strukturen des Oberschenkels nach medial

Die A. femoralis wird nun vorsichtig wie in Abbildung 3.13(a) freigelegt, indem zunächst die bindegewebigen Schichten und danach der M. quadriceps femoris längs gespalten werden. Im Anschluss daran wird die Arterie zwischen dem M. sartorius und dem M. pectineus freipräpariert. Hier wird die Arterie dann von ihren umgebenden Strukturen freipräpariert, so dass eine mühelose Umschlingung der Arteria femoralis möglich ist. Zunächst wird das Gefäß distal legiert (siehe Abbildung 3.13(b)) und dann sowohl proximal, als auch zwischen diesen beiden Ligaturen umschlungen. Während die proximale Ligatur dem späteren Verschluss des Gefäßes nach proximal dient, wird die mittlere Ligatur zur temporären Befestigung der Schleuse genutzt.



(a) Freipräparation der A. femoralis dextra

(b) Ligaturen an der A. femoralis dextra

### Abbildung 3.13: Zugang zur A. femoralis

Zum temporären Verschluss der A. femoralis nach proximal wird vor der Arteriotomie zudem eine Gefäßklemme gesetzt, die, sobald die nachfolgend eingebrachte Schleuse weit genug in das Gefäß ragt, wieder entfernt werden kann. Nach horizontaler Inzision des Gefäßes in der Mitte zwischen der distalen und der mittleren Ligatur wird eine 5F-Schleuse in Seldingertechnik retrograd in die A. femoralis eingelegt und sowohl mit der mittleren Ligatur als auch mit einem Knopfleht im Bereich des Knies fixiert.

Nach der endovaskulären Versorgung des Aneurysmas erfolgt die Entnahme der Kathetersysteme und der Verschluss des Gefäßes mit dem proximalen Faden. Zur medikamentösen Nachversorgung erhalten die Tiere 1 ml 5 % Baytril<sup>®</sup> s.c.. Zudem wird 1 ml Baytril<sup>®</sup> 5 % vor dem endgültigen Verschluss der Hautnaht als Wundlavage in die Wundhöhle eingeträufelt, um einer Wundinfektion vorzubeugen. Des Weiteren erhalten die Tiere zur Schmerzprophylaxe 0,5 ml Rimadyl<sup>®</sup> s.c., sowie 300 I.E. Liquimin<sup>®</sup> i.v. parallel zur Stenteinlage, um eine frühe Thrombose durch den Stent zu verhindern. Der Hautverschluss erfolgt mit einem nicht resorbierbaren 2-0 Seidenfaden in Einzelknopftechnik. Zum Abschluss wird ein Sprühpflaster auf die Naht aufgebracht, Wundnahtstreifen decken diese endgültig ab. Je nach Wundentwicklung werden die Fäden nach zehn bis vierzehn Tagen entfernt. Damit die Tiere die Naht in der Phase der Wundheilung nicht wieder eröffnen können, erhalten sie einen trichterförmigen Halskragen, der sie daran hindert, die Fäden durch Belegen oder Anknabbern wieder zu entfernen.

Für die kommenden fünf Tage werden die Tiere weiterhin einmal täglich sowohl mit 1 ml 5 % Baytril<sup>®</sup>, als auch 0,5 ml Rimady<sup>®</sup> s.c. versorgt. Bis zum Versuche wird die orale Gabe von 50 mg Aspirin<sup>®</sup> pro Tag über das Trinkwasser fortgeführt, um eine entsprechende Langzeitthromboseprophylaxe zu erzielen. Zudem erfolgt eine tägliche Nahtkontrolle sowie die Überprüfung der Mobilität der Tiere besonders im Bereich der rechten Gliedmaßen. Hier besteht bei Verschluss der rechten ACC, der A. femoralis und Überstenten der rechten A. subclavia die Gefahr einer arteriellen Minderdurchblutung und eine erhöhte Thrombosegefahr. Bei diesen Kontrollen wird das Allgemeinbefinden des Tieres insbesondere auch im Hinblick auf einen möglichen Schlaganfall begutachtet, da während der Intervention die Gefahr einer Embolie in die linke A. carotis communis besteht.

Sofern Probleme hinsichtlich der Wundheilung oder anderer Natur auftreten, wird eine Verlängerung der entsprechenden Maßnahmen nach allgemeingültigen tierärztlichen Standards angeordnet.

Die gleiche Operationstechnik wird auf der linken Seite für die intraarterielle DSA in der Abschlusskontrolle angewendet.

### 3.2.4 Intervention

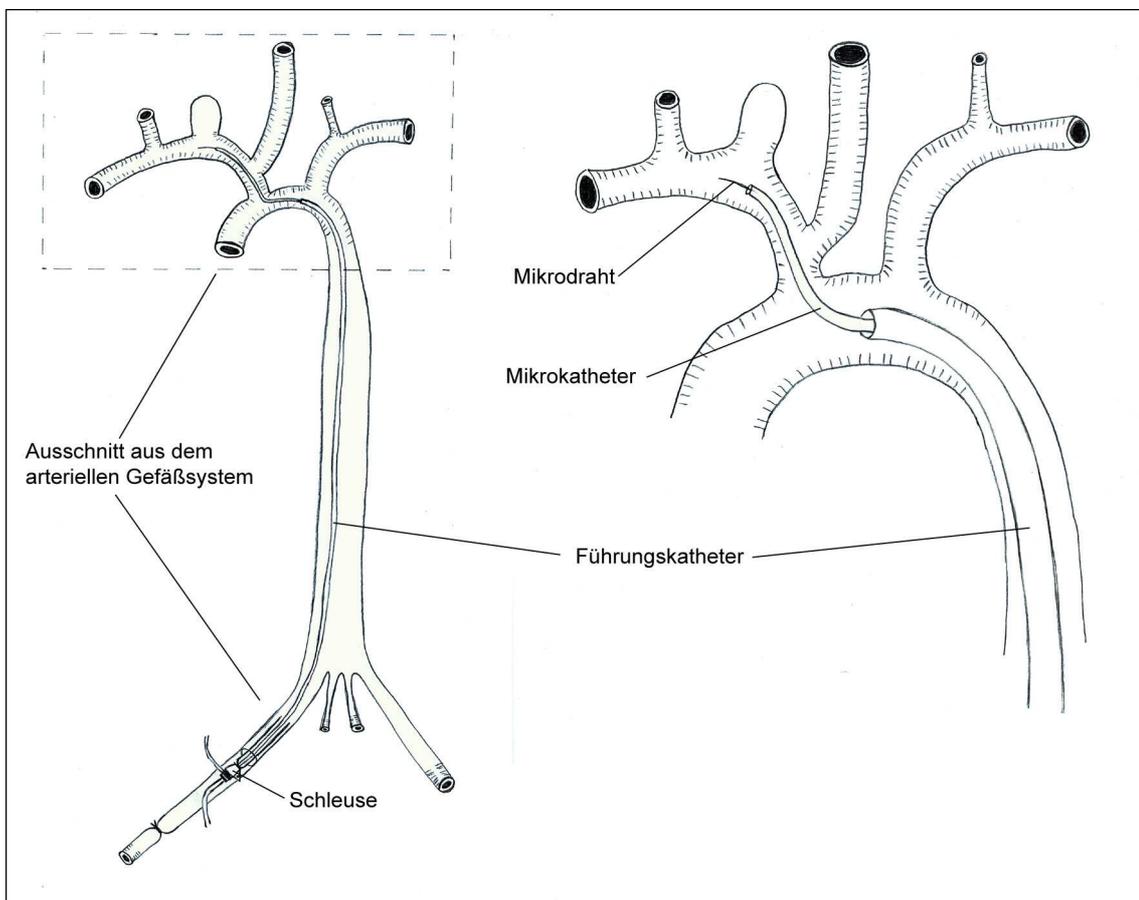
Der Einsatz des beschriebenen Stentsystems erfolgt an Chinchilla Bastard Kaninchen mit einem Gewicht zwischen 3 und 5 kg. Dabei erhalten die Tiere frühestens 3 Wochen nach der Aneurysmainduktion eine Intervention, bei der der Stent-Prototyp über dem Aneurysmahals in die A. subclavia eingesetzt wird. Im Anschluss daran wird das Aneurysma entsprechend seiner Form und Größe mit einer angemessenen Anzahl unterschiedlich großer Platincoils der Firma Dendron/MTI versorgt. Abbildung 3.14 zeigt ein Aneurysma vor der Intervention.



**Abbildung 3.14:** Unbehandeltes, Elastase-induziertes Aneurysma, i.a. DSA

Um eine Thrombosierung zu verhindern, erhalten die Tiere zwei Tage vor der Intervention beginnend sowie über den gesamten Beobachtungszeitraum bis zur Euthanasierung einmal täglich 50 mg Aspisol<sup>®</sup> in 200 ml Trinkwasser.

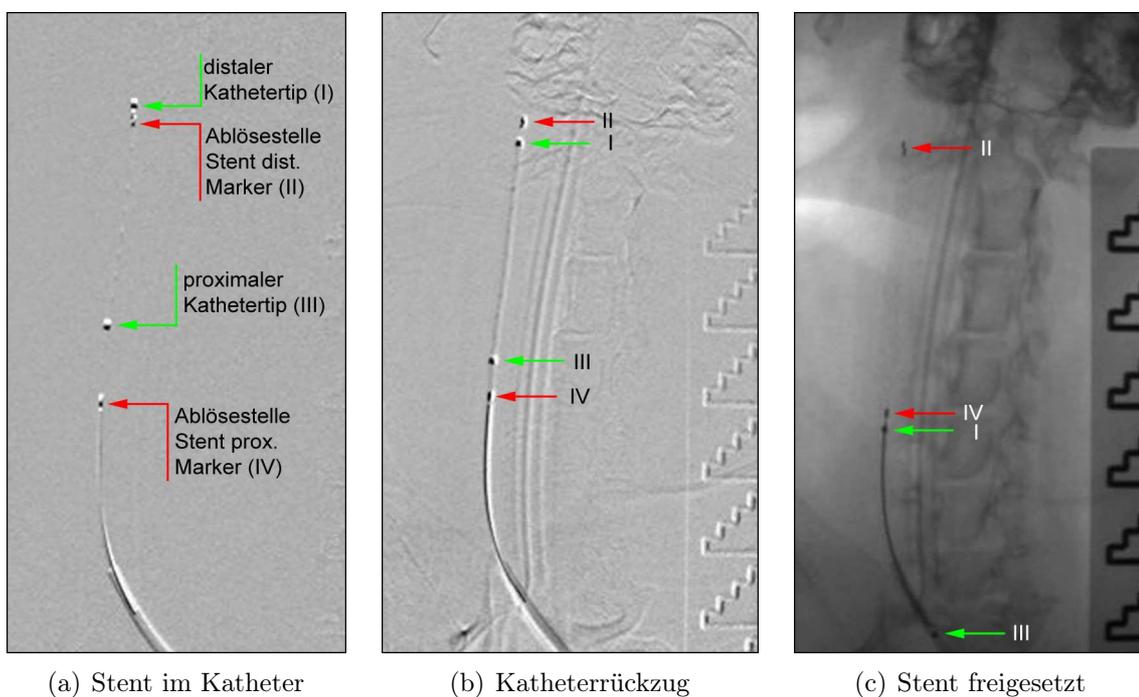
Unter sterilen Bedingungen wird die rechte Arteria femoralis communis freipräpariert und in coaxialer Technik eine 5-F-Schleuse retrograd in das Gefäßlumen eingebracht. Ein 5-F-Katheter dient sowohl als Diagnostik- als auch als Führungskatheter. Nach Darstellung der supraaortalen Gefäße mittels DSA wird ein 2F-Mikrokatheter über einen Transend Ex 14-Mikrodraht coaxial durch den Führungskatheter in das Zielgefäß vorgeschoben (siehe Abbildung 3.15). Beide Kathetersysteme werden kontinuierlich während der gesamten Intervention mit 0,9% NaCl-Lösung unter Zusatz von 1000 I.E. Heparin/l gespült.



**Abbildung 3.15:** Einbringen der Kathetersysteme

Zur zielgenauen Positionierung wird die so genannte Road-Map-Technik verwendet. 12 Tieren mit einem Aneurysma im Bereich der A. carotis communis/A. subclavia wird ein Stent im Truncus brachiocephalicus/in der A. subclavia direkt über der Aneurysmabasis implantiert. Der Stent wird je nach Größe der vorhandenen Gefäßdurchmesser sowie der Breite des Aneurysmas gewählt. Die Gefäßdurchmesser betragen zwischen 2,1 und 4,5 mm, die Länge der eingesetzten Stents beträgt 10 mm. Nachdem der Stent innerhalb des Mikrokatheters

in seiner gewünschten Lage positioniert und bis zum distalen Marker des Mikrokatheters vorgeschoben ist, wird der Mikrokatheter vorsichtig über dem Stent zurückgezogen, so dass sich der Stent selbstständig entfaltet. Diese Technik ermöglicht ein problemloses Freisetzen des Stents. Bei 5 der 12 Kaninchen war eine Repositionierung des Stents nach erstmalig inkorrekt Lage notwendig. Hierzu wird der Stent vollständig in den Katheter zurückgezogen und dann erneut über dem Aneurysmaeingang platziert. Nach Erreichen der endgültigen Position werden alle Stents mit 2 mA Gleichstrom elektrolytisch von ihrem Führungsdraht abgelöst und dieser wird anschließend aus dem Katheter herausgezogen. Die Ablösezeit wird protokolliert. Die Abbildung 3.16 zeigt die Stentimplantation. Im Teilbild 3.16(a) befindet sich der Stent noch komplett im Katheter. Teilbild 3.16(b) verdeutlicht, wie der Katheter zurückgezogen wird, um den Stent wie in Teilbild 3.16(c) komplett freizusetzen.



**Abbildung 3.16:** Ablauf einer Stentimplantation

Im zweiten Schritt erfolgt die Embolisation der überstenteten Aneurysmen. Hierzu wird zunächst eine intraarterielle DSA angefertigt, um die aktuellen Dimensionen des Aneurysmas auszumessen. Nachfolgend wird das Aneurysma mit einem 2F-Mikrokatheter, der über einen Transend Ex 14-Mikrodraht coaxial durch den Führungskatheter vorgeschoben wird, durch die Stentmaschen sondiert, um Coils in den entsprechenden Dimensionen und der richtigen Anzahl einzubringen. Vor dem endgültigen Entfernen des Führungskatheters werden Abschlusskontrollangiographien in verschiedenen Ebenen über ihn angefertigt, um die Bewertung des Aneurysmaverschlusses (in %) sowie eine Durchmesserabmessung des Gefäßes proximal und distal des Aneurysmahalses vornehmen zu können. Nach Abschluss der Embolisation und Anfertigung der i.a. DSA werden die Kathetersysteme entfernt.

### 3.2.5 Bildgebung

Bei den für die bildgebenden Untersuchungen notwendigen Tomographen (MRT und CT) sowie der Angiographieanlage handelt es sich um Geräte der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Neuroradiologie des Universitätsklinikums Essen. Um die notwendigen Kontrolluntersuchungen durchzuführen, werden die Tiere für die vier aufeinander folgenden Bildgebungsmodalitäten (MRT, CT, i.v. DSA und i.a. DSA) mit dem zuvor beschriebenen Narkoseschema (siehe 3.2.1) narkotisiert, um so Bewegungsartefakte seitens der Tiere zu vermeiden und eine korrekte, stressfreie Untersuchung der Kaninchen zu ermöglichen. Die zeitliche Dauer der Untersuchungen mit ca. 120 Minuten sowie die anschließende Euthanasierung erfordern auch hier eine Propofolnarkose mit (Schutz-) Intubation. Sowohl für die MRT- als auch die CT-Messungen werden die Tiere auf dem Bauch mit dem Kopf in Richtung des Tomographen gelagert. Um eine einwandfreie Atmung und eine gerade Lage zu sichern, wird der Kopf der Tiere mit einem Polster unterstützt. Für die Angiographie ist eine Position in Rückenlage ohne weitergehende Fixierung notwendig.

#### 3.2.5.1 Magnetresonanztomographie (MRT)

Für die MR-Kontrolluntersuchungen werden ein 1,5-Tesla-Sonata-Magnetresonanztomograph (siehe Abbildung 3.17) mit einer Gradientenamplitude von 40 mT/m und einer slew rate von 150 mT/m per ms eingesetzt. Es kommen so genannte Carotisspulen, die in der Humanmedizin für die Darstellung der supraaortalen Gefäße verwendet werden, zum Einsatz. Die Carotisspulen werden parallel zueinander unter dem Bauch sowie auf dem Rücken des Kaninchens im Bereich des Aneurysmas fixiert.



**Abbildung 3.17:** 1,5-Tesla-Magnetresonanztomograph

Zunächst wird mit Hilfe eines scouts (Übersichtsbild) und eines pc-scouts (Übersichtsbild) der zu untersuchende Bereich festgelegt. Im Anschluss daran werden sowohl flussensitive MR-Sequenzen (TOF), als auch eine kontrastmittelunterstützte MRA (KM-MRA)

durchgeführt. In der kontrastmittelunterstützten MR-Angiographie (KM-MRA) werden vier Flash-Sequenzen in koronarer Schichtführung direkt nach der Kontrastmittelgabe gestartet. Hierzu wird der Kontrastmittelbolus von 0,2 mmol/kg Magnevist per Hand über eine Ohrvene appliziert.

Die verwendeten Sequenzparameter sind in Tabelle 3.1 aufgeführt.

Parameter	KM-MRA	TOF-MRA
Repetitionszeit (TR)	3,05 ms	40 ms
Echozeit (TE)	1,18 ms	7,15 ms
Flip Angel	40 °	25 °
Matrix	190x384	192x512
Field of View (FOV)	75x152 mm	75x152 mm
Schichtdicke	0,75 mm	0,70 mm
Schichten	56	56
Meßdauer	0,57 min	8,56 min

**Tabelle 3.1:** MRT Sequenzen

Die TOF-MRA wird in axialer Schichtführung mit Flusskompensation in allen drei Achsen und variabler Bandbreite angefertigt. Für die Datenanalyse werden neben den axialen Quellbildern auch multiplanare (MPR) und dreidimensionale (MIP) Rekonstruktionen in die Datenanalyse mit einbezogen. Die Rekonstruktionen erfolgen an dem Magnetresonanztomographen.

### 3.2.5.2 Computertomographie (CT)

Die CT-Angiographie wird mit einem Mehrschicht-Spiral-CT (siehe Abbildung 3.18) angefertigt. Die verwendeten Parameter Kollimation, Tischvorschub sowie rekonstruierte Schichtdicke beträgt jeweils 1 mm. Die Bolustriggerung wird auf Herzhöhe eingestellt und es werden 10,5 ml eines nicht-ionischen Kontrastmittels (Xenetix<sup>®</sup> 300) mit einer Injektionsgeschwindigkeit von 1,5 ml/s und einer Injektionszeit von 7 Sekunden venös über die Ohrtrandvene durch eine automatische Spritze injiziert. Die Spirale wird per Hand bei maximaler Intensität im Referenzscan, spätestens aber nach 4 Sekunden, gestartet. Für die Datenanalyse werden neben den axialen Quellbildern auch multiplanare (MPR) und dreidimensionale (MIP) Rekonstruktionen in die Datenanalyse mit einbezogen. Die Rekonstruktionen erfolgen an dem Computertomographen.

### 3.2.5.3 Venöse digitale Subtraktionsangiographie (i.v. DSA)

Die intravenöse digitale Subtraktionsangiographie wird an einer uniplanaren Angiographieanlage (siehe Abbildung 3.19) durchgeführt. Es wird eine Bildgebung mit 2 Bildern/s gewählt. Über einen venösen Zugang in der rechten Ohrtrandvene erfolgt die Kontrastmittelgabe per Hand mit einem nicht-ionischen Kontrastmittel (Xenetix<sup>®</sup> 300). Pro Aufnahmeserie werden ca. 4 ml Kontrastmittel injiziert. Eine auf der Körperoberfläche befestigte



**Abbildung 3.18:** Mehrschicht-Spiral-CT

röntgendichte Messskala (externe Messskala) wird auf den Serien mit abgebildet und dient der Bestimmung der interessierenden Größenparameter Aneurysmagröße, Halsweite sowie Gefäßdurchmesser der A. subclavia proximal und distal des Aneurysmaeingangs.



**Abbildung 3.19:** Uniplanare Angiographieanlage

#### **3.2.5.4 Intraarterielle digitale Subtraktionsangiographie (i.a. DSA)**

Die abschließende Untersuchung stellt die intraarterielle digitale Subtraktionsangiographie dar. Wie bei einer Intervention (siehe unter 3.2.3) wird dazu eine 5F-Schleuse retrograd in die A. femoralis eingebracht. Da die rechte A. femoralis nach der Intervention dauerhaft verschlossen wird, erfolgt der Einsatz der Schleuse für die abschließende i.a. DSA jedoch auf der linken Seite. Über die eingebrachte Schleuse wird in Seldingertechnik ein

4F-Vertebraliskatheter in die Aorta ascendens vorgeschoben. Darüber werden multiplanare Angiographiebilder zur Darstellung des Aneurysmas anfertigt. Auch hier kommt die externe Messskala zum Einsatz.

### 3.2.6 Sektion

Im Anschluss an die i.a. DSA werden die Tiere noch in Narkose mit 5 ml Eutha 77<sup>®</sup> über den venösen Zugang euthanasiert.

Direkt anschließend wird die Sektion, zur Entnahme des Aneurysmas mit Coils sowie der umgebenden Gefäßstrukturen mit dem Stent, durchgeführt.

Hierzu wird die Haut der Kaninchen an der Ventralseite in der Medianen vom Hals bis handbreit caudal des Sternums eröffnet. Nach Ablösen der Haut in diesem Bereich wird ein Schnitt unterhalb der Rippen von der linken zur rechten Körperseite durchgeführt, nachfolgend das Zwerchfell entlang des Rippenbogens abgetrennt, im Anschluss daran seitlich die Rippen beidseits durchtrennt und der Brustkorb abgesetzt. Im weiteren Verlauf wird der Herzbeutel eröffnet, um vom Herz ausgehend den Aortenbogen, den Truncus brachiocephalicus und die A. subclavia dextra freizulegen. Die A. carotis communis dextra wird von ventral vom Hals ausgehend freipräpariert.

Sobald alle notwendigen Strukturen freigelegt sind, werden die entsprechenden Gefäße, möglichst weit vom Aneurysma, bzw. den Stentenden entfernt, abgesetzt. Bei der Präparation ist es von äußerster Wichtigkeit, keine äußeren Beschädigungen an den Gefäßen oder Verformungen des Stents beziehungsweise der Coils zu verursachen.

Der Gefäßbaum wird entnommen und auf einer Pappe fixiert, das Präparat anschließend in 4,5 % Formalin-Lösung aufbewahrt.

### 3.2.7 Histologie

Jedes Explantat wird zunächst grob mit einem Faxitron Röntgengerät radiologisch aufgenommen. Im Anschluss daran erfolgt die Freipräparation von den umgebenden Gewebestrukturen sowie die Einbettung des Präparats in Methylmethacrylate (MMA). Nach der Aushärtung der MMA-Blöcke werden je drei parallele Längsschnitte durch jedes Aneurysma gemacht. Die Schnitte werden so angesetzt, dass sie transversal (quer) zur angrenzenden Arterie verlaufen. Im Bereich des Aneurysmahalses werden zur besseren Orientierung zusätzliche Röntgenaufnahmen angefertigt. Die entstehenden Schnitte werden geschliffen, poliert, mit Hämatoxylin und Eosin gefärbt und im Anschluss daran mikroskopisch untersucht.

Es werden repräsentative Mikrofotografien jedes Abschnitts hergestellt.

Es wird ermittelt, ob Fremdkörperreaktionen durch den Stent, wie die Einbettung des Stents in Neointima und deren Beschaffenheit, hervorgerufen werden. Außerdem wird kontrolliert, ob Intima den Aneurysmahals überzieht. Weiterhin soll die Histologie Aufschluss

über mögliche Gefäßverletzungen oder eine Materialermüdung wie Maschenbrüche oder Korrosionen geben.

### 3.3 Interventionsprotokoll

Das Versuchsprotokoll wird in 7 Teilbereiche aufgeteilt und umfasst Fragestellungen zu folgenden Punkten:

- Aneurysmainduktion
- Aneurysmaeinschätzung/-abmessung und Femoralzugang
- Aneurysmaeingang und Stentübergabe in das Kathetersystem
- Stenteinsatz/-entfaltung
- Aneurysmaembolisation
- Fertigstellung des Arbeitsablaufs
- Abschlusskontrolle

Das Versuchsprotokoll wird direkt parallel zu den jeweiligen Arbeitsschritten ausgefüllt. Abschnitte, in denen eine Einschätzung der Materialien bzw. der Arbeitsabläufe durchgeführt werden müssen, werden bei allen Tieren durch die gleiche Person mit einer Bemessungsspanne von 1-5 beurteilt. Dies entspricht einer Bewertung von schlecht, adäquat, gut, sehr gut oder exzellent.

Neben den Daten wie Herzfrequenz, Gewicht, Aneurysmagröße und der Bewertungen werden im Protokoll die verwendeten und eingesetzten Materialien genau dokumentiert.

Eine genaue Darstellung des Protokolls erfolgt in Anhang A.

### 3.4 Auswertung

Die Beurteilung der gewonnenen Daten erfolgt mit unterschiedlichen Methoden. So werden Abmessungen, wie die Aneurysmaausdehnung, der Gefäßdurchmesser und die Stentüberlappung proximal bzw. distal des Aneurysmas in Millimeter vorgenommen. In der DSA mit Hilfe einer Messskala, in der CT und der MRT ist eine direkte Messung in den Bildern möglich, da diese eine interne Skalierung besitzen.

Absolute Werte werden bei dem Gewicht, der Herz- und Atemfrequenz, den Interventions- und Ablösezeiten in Sekunden erhoben.

Relative Werte werden hingegen bei der Verschlussqualität in Prozent (siehe Abbildung 3.20) sowie in Form einer Benotung von 1-5 bei der subjektiven Beurteilung durch den Interventionalisten vergeben.

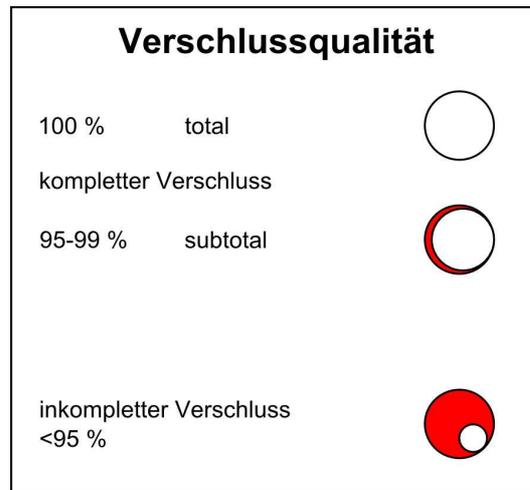


Abbildung 3.20: Klassifikation der Verschlussqualitäten

Daneben werden bei einigen Fragen deskriptive Beschreibungen oder lediglich Ja/Nein Antworten abgegeben.

### 3.4.1 Physiologische Parameter

Die durchschnittliche Herzfrequenz eines erwachsenen Kaninchens beträgt 120-350 Schläge/Minute, die Atemfrequenz beträgt in Ruhe zwischen 38 und 60 Atemzüge/Minute, bei Belastung bis zu 150/min. Die beiden Parameter werden praeinterventionell nach Erreichen des Anästhesiestadium III sowie während der Intervention je Tier einmalig erhoben. Die Erhebung der Herzfrequenz erfolgt mit Hilfe eines Pulsoxymeters, die der Atemfrequenz durch Zählen der Atemzüge pro Minute.

### 3.4.2 Initiale Aneurysmagröße

Die Weite wird an der breitesten Stelle des Aneurysmas gemessen. Dieser Wert wird gemeinsam mit der Halsweite zur Bestimmung der Aneurysmaform hinsichtlich einer möglichen Breitbasigkeit herangezogen. Ein Aneurysma wird in der Literatur (Debrun u. a., 1998) als breitbasig bezeichnet sobald der Quotient aus diesen beiden Werten kleiner oder gleich zwei ist. Im Mittel liegt dieser Quotient für alle Aneurysmen bei einem Wert von 0,79. Als dritte Größe wird die Höhe des Aneurysmas ermittelt.

Zur weiteren Größeneinschätzung der Aneurysmen wird eine Annäherung an das Aneurysmavolumen berechnet. Dieses geschieht unter der Annahme, dass es sich bei dem Volumen um die Hälfte eines ellipsoiden Körpers handelt und sowohl die Halsweite als auch die Höhe der Aneurysmen messtechnisch erhoben wird. Die Parameter  $a$ ,  $b$  und  $c$  sind jeweils die große und die kleinen Halbachsen des Ellipsoides (siehe Abbildung 3.21). Mit  $a = \text{Aneurysmahöhe}$ ,  $c = b$  und  $b = \text{Aneurysmahalsweite}/2$  ergibt sich die folgende Formel zur Berechnung des Volumens:

$$V_{Aneurysma} = \frac{4 \cdot \pi \cdot a \cdot b^2}{3} \cdot \frac{1}{2} \quad (3.1)$$

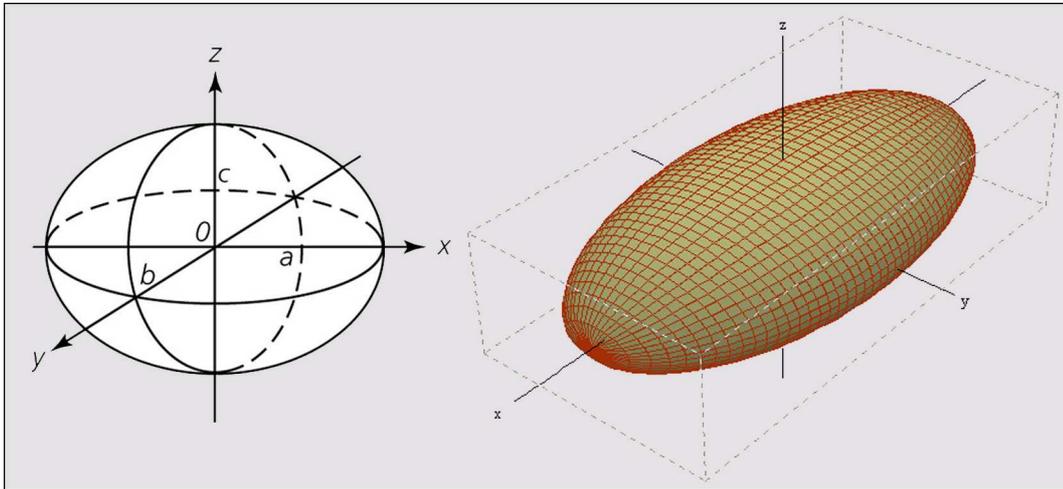


Abbildung 3.21: Schematische Darstellung zur Volumensannäherung

### 3.4.3 Bewertung der Stenthandhabung

Unter der Bewertung der Stenthandhabung versteht man die Handhabung des Stents vom Zeitpunkt zu dem sich der Stent noch extrakorporal ausserhalb des Katheters befindet bis zum Erreichen des Gefäßabschnitts in dem der Stent platziert werden soll. Der Einsatz des Stents erfolgt hierzu im Anschluss an die korrekte Platzierung des Führungs- und des Mikrokatheters.

Hierzu wird eine Bewertung der nachfolgend genannten Kriterien mit der bereits unter Kapitel 3.3 beschriebenen Bemessungsspanne von 1-5 vorgenommen.

Unter der Stentvorbereitung versteht man das Auspacken des Stents aus seiner Umverpackung und der spiralförmigen Halterung sowie das Zurechtlegen des Stents auf dem Interventionstisch.

Die Einführung des Stents in den Mikrokatheter umfasst das vorsichtige Einführen des Stents in das so genannte Y-Stück, eine Überprüfung der Katheterspülung, sowie das Verschieben des Stents in den Katheter und das Schließen des Y-Stücks. Im nächsten Schritt wird die Handhabung des Stents im Mikrokatheter selbst beschrieben. Diese umfasst die Verschiebbarkeit des Stents.

Als letztes wird die Reibung des Stents im Katheter beurteilt.

### 3.4.4 Bewertung der Stentfreisetzung

Die Stentfreisetzung beschreibt den Rückzug des Mikrokatheters nach Erreichen der Gefäßlokalisierung in der der Stent abgesetzt werden soll. Durch diesen Vorgang wird der Stent entfaltet.

Die Möglichkeit einer Replatzierung des Stents nach vollständiger Entfaltung kennzeichnet diesen Stent gegenüber seinen Konkurrenzprodukten. Hierzu wird getestet, ob sich der Stent zu verschiedenen Zeitpunkten (nach teilweiser oder vollständiger Platzierung) wieder in den Katheter zurückziehen lässt, um ihn dann erneut und eventuell an anderer Stelle zu platzieren. Bei allen Tieren wird der Stent daher nach seiner Positionierung zu 100 % wieder ein- und erneut ausgefahren.

Die Stentsichtbarkeit beschreibt, wie gut die Stentmaschen und die Marker des Stents in den bildgebenden Verfahren visuell wahrnehmbar sind. Unter der Sichtbarkeit in den beiden bildgebenden Verfahren MRT und CT muss man die Beurteilbarkeit des Stent, die auf Grund der Zusammensicht aller Sequenzen sowie der Rekonstruktionen erfolgt, verstehen.

### 3.4.5 Ablöseverhalten des Stents

Unter der Dauer des Stentabsetzens wird die Zeitspanne verstanden, die für das Einführen des Stents in den Mikrokatheter, die Positionierung und das Ablösen des Stents sowie zum Herausziehen des abgelösten Führungsdrahtes aus dem Mikrokatheter benötigt wird.

Die Anzahl der Ablöseversuche beschreibt wie häufig ein neuer Ablöseimpuls zum Absetzen des Stents gegeben werden musste. Es erfolgt eine Bewertung des Ablöseverhaltens anhand der Skala von 1-5 (schlecht bis exzellent).

### 3.4.6 Bewertung des Stentabsetzens

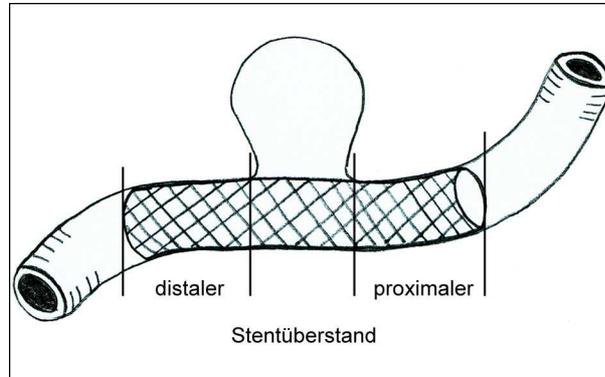
Bei der Bewertung wie gut oder schlecht der Stent sich in dem vorgesehenen Gefäßabschnitt absetzen lässt, geht die Beurteilung auf das Stentablösen, die Wandadaptation und die Entfernbarekeit des Mikrokatheters ein.

Unter der Wandadaptation versteht man die Anpassung des abgesetzten Stents an die Innenwand der Arterie. In diese Beurteilung gehen beispielsweise eine unvollständige Anlagerung an die Gefäßwand, eine Überdehnung dieser oder aber eine angiographisch sichtbare Gefäßverletzungen durch den Stent ein. Daneben wird kontrolliert, ob der Vorgang Gefäßspasmen hervorruft.

### 3.4.7 Stentposition-Beurteilung in der DSA

Die Stentposition (siehe Abbildung 3.22) wird sowohl in der Abschlusserie während der Intervention, als auch nach 3 Monaten jeweils in der DSA ausgemessen. Die Stentlänge proximal des Aneurysmas umfasst dabei den Bereich vom proximalen Stentmarker bis zum

proximalen Ende des Aneurysmahalses. Die distale Stentlänge entspricht die Länge vom distalen Halsende bis zum distalen Stentmarker.



**Abbildung 3.22:** Darstellung der Stentposition, proximaler und distaler Stentüberstand

### 3.4.8 Bewertung der Gefäßverformung

Wichtig für das Stentverhalten während des Coilings ist zudem die Radialkraft des Stents. Hierzu wird insbesondere beobachtet, ob seine Radialkraft ausreichend groß ist, um sich der Gefäßwand anzulegen und den Coils gleichzeitig als Widerlager zu dienen ohne zu einer Gefäßverformung zu führen.

Unter der Gefäßverformung bei der Stenteinlage wird eine mögliche Elongation, Aufweitung, Stauchung oder Deformation des Gefäßverlaufs bzw. der Gefäßwand verstanden.

Die Bewertung erfolgt optisch sowie auf Grund der Winkelmessung.

### 3.4.9 Verschlussqualität des Aneurysmas

Die Verschlussqualität eines Aneurysmas nach einer Embolisation wird durch drei Stufen in Prozent angegeben. So spricht man von einem Verschluss von  $<95\%$ ,  $95-99\%$  und von  $100\%$ . Während man bei  $<95\%$  von einem inkompletten Verschluss spricht, so gelten Werte von  $95-99\%$  und  $100\%$  als kompletter Verschluss. Die Werte werden initial in der DSA, sowie nach drei Monaten in der DSA und der MRT ermittelt. Eine Bewertung der Verschlussqualität im CT ist auf Grund der hochgradigen Artefakte, die durch das Metall erzeugt werden, nicht möglich.

Die initiale Messung erfolgt in der Abschlusserie der Interventions-Angiographie. Die initiale Verschlussqualität gilt als Ausgangs- und Referenzwert.

### 3.4.10 Langzeitdurchgängigkeit

Die Langzeitdurchgängigkeit des Stents wird mit Hilfe der drei bildgebenden Verfahren ermittelt. Es wird kontrolliert, ob das Trägergefäß und damit der Stent selbst frei durchflossen

sind. Es werden zudem mögliche Lumenreduktionen im Hinblick auf ihre Lokalisation sowie ihr Ausmaß und damit auf ihre hämodynamische Relevanz dokumentiert.

### 3.4.11 Umgebungsreaktionen

Es sollen mögliche Umgebungsreaktionen auf den Stent oder die Coils betrachtet werden. Dies erfolgt im MRT, da in der DSA auf Grund der alleinigen projektionsradiographischen Darstellung der kontrastierten Gefäßlumen keine Gewebeveränderungen sichtbar sind. Im CT lässt die starke Überstrahlung durch die eingebrachten metallischen Materialien keine Beurteilung einer Umgebungsreaktion zu.

### 3.4.12 DSA Ergebnisse

Die DSA stellt immer noch den Goldstandard bei der Beurteilung intrakranieller Aneurysmen und deren endovaskulärer Versorgung dar.

An Hand der DSA-Bilder werden die initiale Aneurysmagröße, die Stentposition, die Winkel des Gefäßverlaufes, die Verschlussqualität des Aneurysmas sowie die Gefäßdurchmesser der A. subclavia und die Gefäßstenose ausgemessen bzw. beurteilt.

## 3.5 Statistik

Die zwei vor dem Versuchsende verstorbenen Tiere werden bei den Bewertungen des Stents soweit wie möglich mit einbezogen, da ein wichtiger Aspekt der Evaluierung des vorliegenden Stentsystems in der in-vivo Beurteilung des Stents liegt. Das Verhalten des Stents konnte daher auch bei den Tieren, die nach der Intervention verstorben sind, in die Beurteilung mit einfließen und erhöht die erforderliche Anzahl an Tieren von zehn auf zwölf.

Eine statistische Auswertung erfolgt mit einer kommerziellen Software (Microsoft<sup>®</sup> Excel 2002). Es werden die Mittelwerte  $\bar{x}$  (Formel 3.2) sowie die Standardabweichungen  $\sigma$  (Formel 3.3) als Maß für die Streuung um die Mittelwerte nach den folgenden Formeln berechnet:

$$\bar{x} = \frac{1}{N} \cdot \sum_{i=1}^N x_i \quad (3.2)$$

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{N-1} \cdot \sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2} \quad (3.3)$$

Dabei ist:

$N$	der Stichprobenumfang, also die Anzahl der Werte
$x_i$	die Merkmalsausprägungen am i-ten Element der Stichprobe

# 4 Ergebnisse

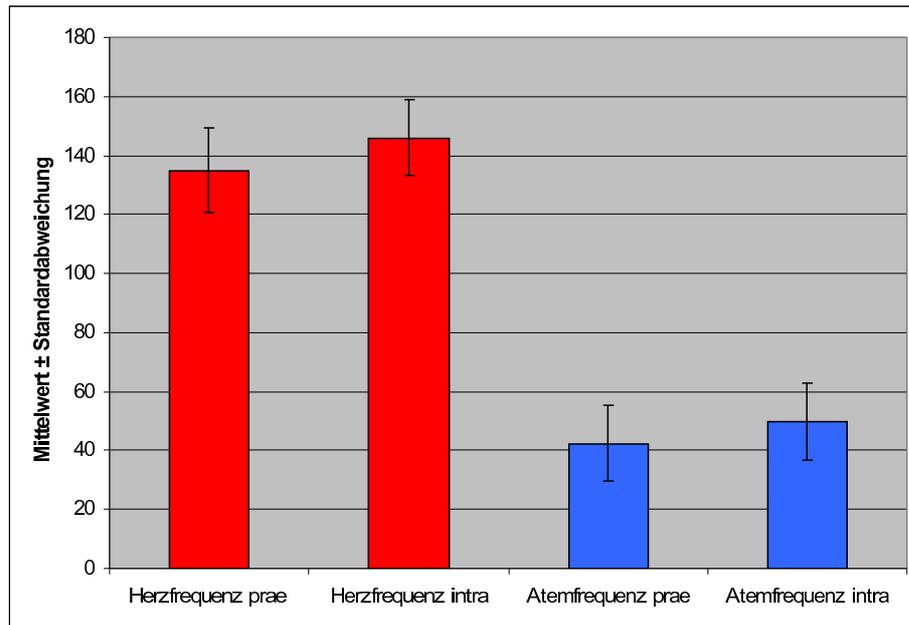
## 4.1 Physiologische Parameter

Die während der Versuche erhobenen physiologischen Parameter sind in Tabelle 4.1 für jedes Tier aufgezeichnet.

Tier Nr.	Herzfrequenz [1/min]		Atemfrequenz [1/min]	
	prae	intra	prae	intra
1	140	150	40	48
2	116	120	28	40
3	120	136	28	34
4	152	166	64	80
5	140	156	46	40
6	140	150	38	48
7	142	160	62	58
8	160	154	54	62
9	140	148	50	62
10	116	140	32	46
11	132	136	36	40
12	120	136	30	40

**Tabelle 4.1:** Physiologische Parameter: Herz- und Atemfrequenz

Das Diagramm in Abbildung 4.1 stellt die Mittelwerte sowie die Standardabweichung der Herz- und der Atemfrequenz sowohl prae-, als auch intrainerventionell dar. Wie dort gezeigt wird, liegt sowohl bei der Herz- als auch bei der Atemfrequenz ein geringfügiger Anstieg der Frequenz vor, der jedoch keine Abweichung von den Normwerten zur Folge hat. Die Standardabweichungen haben sich im selben Maße wie die Mittelwerte verschoben.



**Abbildung 4.1:** Mittelwerte und Standardabweichung der Herz- und Atemfrequenzen pro Minute

## 4.2 Ausfälle

Bei allen Tieren verlief die Aneurysmainduktion erfolgreich. Es traten weder nennenswerte Komplikationen, noch Ausfälle im Zusammenhang mit der Aneurysmainduktion auf.

Zehn der zwölf Kaninchen, deren experimentell induziertes Aneurysma mit einem Neurostent und Coils versorgt wurden, überlebten den Untersuchungszeitraum von 3 Monaten. Lediglich bei zwei Tieren konnte die Abschlusskontrolle nicht durchgeführt werden.

Das erste der beiden Versuchstiere (Tier Nr. 2) musste auf Grund eines Verschlusses der A. subclavia dextra zwei Tage nach der Intervention getötet werden. Das Tier zeigte hochgradige Lähmungserscheinungen des rechten Vorderlaufs und ein deutlich verschlechtertes Allgemeinbefinden. Die Sektion zeigte einen Verschluss des Armgefäßes.

Tier Nr. 12 starb drei Tage nach der Intervention ohne ersichtliche Ursache. Die Sektion blieb ergebnislos.

## 4.3 Initiale Aneurysmagröße

In Tabelle 4.2 sind die Größenverhältnisse der Aneurysmen dargestellt. Die Messwerte zeigen die Weite des Aneurysmahalses, die Weite des Aneurysmasacks sowie die Aneurysmahöhe in Millimetern.

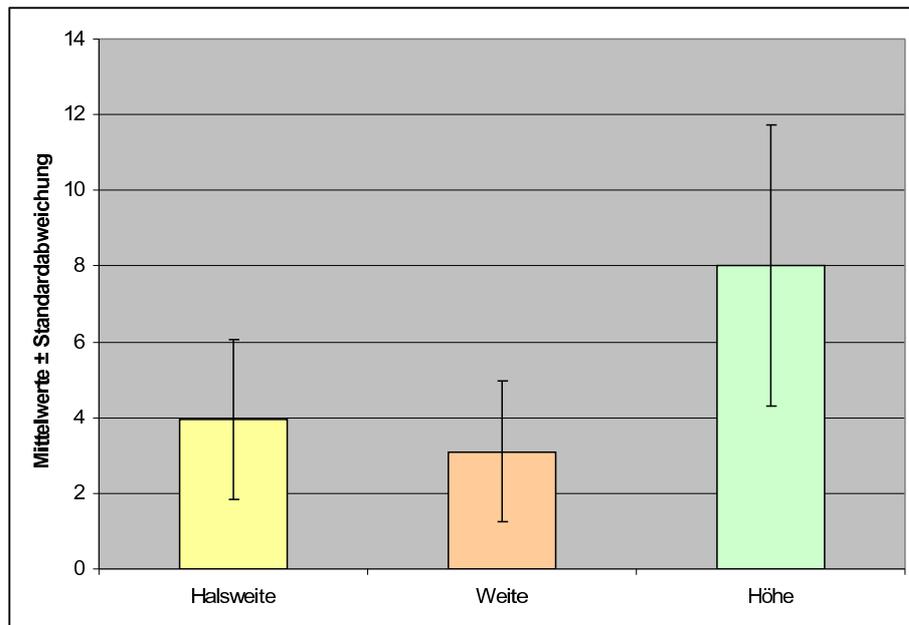
Daneben verdeutlicht die Tabelle das Verhältnis von Aneurysmaweite zu Halsweite. Im

Tier-Nr.	Halsweite [mm]	Weite [mm]	Höhe [mm]	Weite/Halsweite	Volumen [mm <sup>3</sup> ]
1	4,1	3,8	9,0	0,93	79,22
2	7,1	4,0	11,4	0,56	300,9
3	9,1	7,5	14,3	0,82	620,04
4	3,3	4,8	12,4	1,45	70,7
5	2,4	1,7	3,5	0,71	10,56
6	4,6	2,9	10,6	0,63	117,44
7	1,7	0,8	3,0	0,47	4,54
8	3,0	4,0	6,2	1,33	29,22
9	2,9	1,8	7,1	0,62	31,26
10	3,2	2,0	8,8	0,63	47,18
11	3,1	2,4	6,9	0,77	34,72
12	2,8	1,5	3,2	0,54	13,14

**Tabelle 4.2:** Initiale Aneurysmagröße

Mittel lag dieser Quotient bei allen Aneurysmen bei einem Wert von 0,79.

Von der Halsweite, der Weite und der Höhe des Aneurysmas wurden der Mittelwert sowie die Standardabweichung berechnet (siehe Diagramm in Abbildung 4.2). Das angenäherte Aneurysmavolumen (siehe Kapitel 3.4.2) sowie den Mittelwert und den Bereich der Standardabweichung zeigt das Diagramm in Abbildung 4.3. Es ergibt sich ein Mittelwert von 23,71 mm<sup>2</sup> mit einer Standardabweichung von 23,36 mm<sup>2</sup>.



**Abbildung 4.2:** Initiale Aneurysmagröße in mm

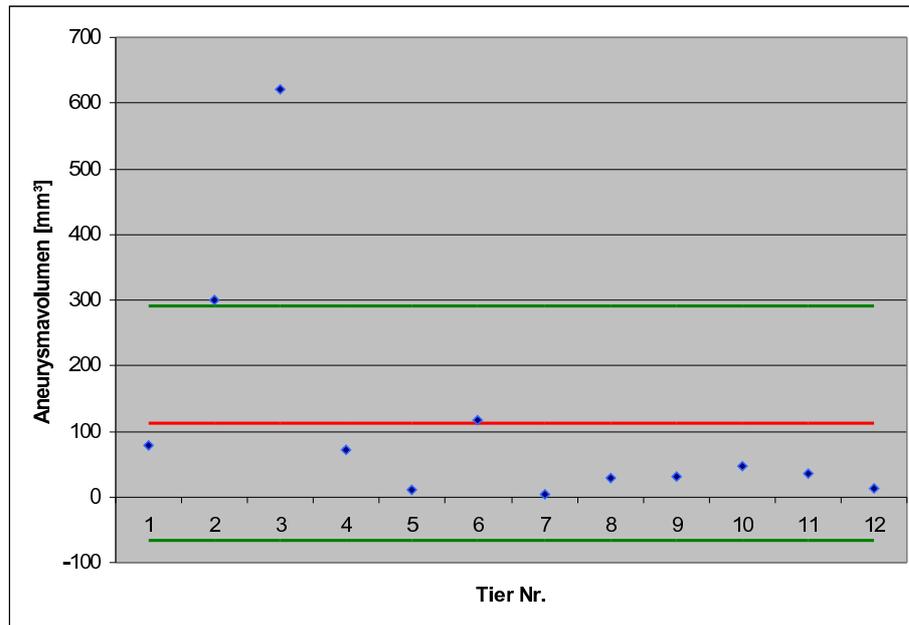


Abbildung 4.3: Aneurysmaflächen und Mittelwert mit Standardabweichung

### 4.4 Bewertung der Stenthandhabung

Bei allen 12 Tieren erfolgt eine Bewertung der 4 Kriterien Stentvorbereitung, Einführung in den Mikrokatheter, Handhabung im Mikrokatheter und Reibung im Mikrokatheter in allen Punkten mit den Noten 4 oder 5 (siehe Tabelle 4.3).

Tier Nr.	Stentvorbereitung	Einführung in den Mikrokatheter	Handhabung im Mikrokatheter	Reibung im Mikrokatheter
1	5	5	4	4
2	5	5	5	5
3	5	4	4	4
4	5	5	5	5
5	5	5	4	4
6	5	5	5	5
7	5	5	4	4
8	5	4	5	5
9	5	4	4	4
10	5	5	4	4
11	5	5	5	5
12	5	4	5	5

Tabelle 4.3: Bewertung der Stenthandhabung

Die geringgradigen Unterschiede lassen sich auf die nicht vollkommen übereinstimmende Anatomie zurückführen, zeigen jedoch keinerlei Einfluss auf die Einsatzfähigkeit des Stents.

## 4.5 Bewertung der Stentfreisetzung

Bei der Stentfreisetzung wurde die Stententfaltung, die Replatzierbarkeit des Stents und seine Sichtbarkeit in den bildgebenden Verfahren betrachtet.

Bei allen 12 Tieren war eine zuverlässige Entfaltung des Stents nach Rückzug des Mikrokatheters möglich. Keiner der Stents entfaltete sich initial oder nach einer Replatzierung nicht vollständig.

Neben der Bewertung der Stententfaltung wurde die Replatzierbarkeit während dieser Abläufe beurteilt. Bei 4 der 12 Tiere lag eine suboptimale Lage des Stents zum Aneurysmahals vor, so dass diese Stents replaziert werden mussten. Sowohl das Ein- und Ausfahren, als auch die komplette Replatzierung des Stents war in allen 12 bzw. 4 Fällen problemlos möglich und wurde daher ebenfalls mit den Noten 4 und 5 beurteilt (siehe Tabelle 4.4).

Tier Nr.	Stententfaltung	Replatzierbarkeit	Katheterstabilität
1	4	-	4
2	5	-	5
3	5	-	4
4	5	5	5
5	4	-	4
6	5	5	5
7	4	4	4
8	5	-	5
9	4	-	4
10	4	-	4
11	5	5	5
12	5	-	5

**Tabelle 4.4:** Bewertung der Stentfreisetzung

Während in der DSA die Stentmarker deutlich sichtbar sind, kann man die Stentmaschen selbst bei höchster Durchleuchtungsqualität nur erahnen.

Die Stentsichtbarkeit wird in der DSA im Hinblick auf die Marker bei allen eingesetzten Stents mit der Note 5, im Hinblick auf die Stentmaschen mit einer 2 bewertet.

Auch im weiteren Verlauf stellt sich der Stent in der DSA gut sichtbar dar. In der MRT sind der Stent und seine Marker zwar nicht direkt und in der CT die Marker lediglich in 3D-Rekonstruktionen sichtbar, jedoch erlauben beide Schnittbildverfahren eine Verlaufskontrolle.

## 4.6 Ablöseverhalten des Stents

In Tabelle 4.5 ist die Dauer des Stentsabsetzens, die Anzahl der Ablöseversuche, die einzelnen Ablösezeiten und die Gesamtablösezeit aufgeführt.

Tier Nr.	Dauer des Stentabsetzens [s]	Anzahl Ablöseversuche	Einzelne Ablösezeiten [s]	Gesamtablösezeit [s]
1	350	3	5+10+5	20
2	622	6	3+5+7+3+2+3	23
3	416	6	3+3+3+3+3+104	119
4	516	5	13+9+13+6+25	66
5	480	7	10+5+3+5+8+3+2	36
6	467	2	22+32	54
7	510	4	7+5+16+6	34
8	495	9	9+6+4+3+5+5+7+4+6	48
9	342	2	18+10	28
10	970	1	48	48
11	357	4	6+6+7+15	35
12	512	1	48	48

**Tabelle 4.5:** Ablöseverhalten des Stents

Der Mittelwert für die Dauer des Stentabsetzens beträgt 503,08 Sekunden, der Wert der Standardabweichung liegt bei 168,59 Sekunden.

Bei 10 der 12 Tiere waren mindestens 2 Induktionen der Elektrolyse notwendig, um den Stent von seinem Führungsdraht vollständig abzulösen. Die Anzahl der Ablöseversuche ist durch einen Mittelwert von 4,17 mit einer Standardabweichung von 2,52 gekennzeichnet.

Die Gesamtablösezeit, die sich aus der Summe der Einzelzeiten errechnet, zeigt eine Standardabweichung von 26,45 Sekunden um einen Mittelwert von 46,58 Sekunden.

## 4.7 Bewertung des Stentabsetzens

Beim Stentablösen wurde unter Berücksichtigung der Ablöseversuche und der Ablösezeiten, die bereits in Tabelle 4.5 dargestellt sind, das Verhalten des Stents während des Ablöses beurteilt. Dies ist an Hand des Diagramms in Abbildung 4.4 dargestellt.

Bei allen 12 Tieren passte sich der Stent optimal den Gefäßdurchmessern an und führte auf Grund seiner Bauweise weder zu einer Aufdehnung des Gefäßlumens, noch lag er der Arterienwand suboptimal an. Bei keinem der 12 Tiere traten angiographisch sichtbare Gefäßverletzungen oder Gefäßspasmen durch die Stentimplantation auf. Die Bewertung erfolgte daher in allen Fällen mit der Höchstnote 5.

Daneben wurde das Verhalten des Katheters beim Entfernen aus dem Gefäßsystem betrachtet. Hier erfolgte die Vergabe der Noten 4 und 5.

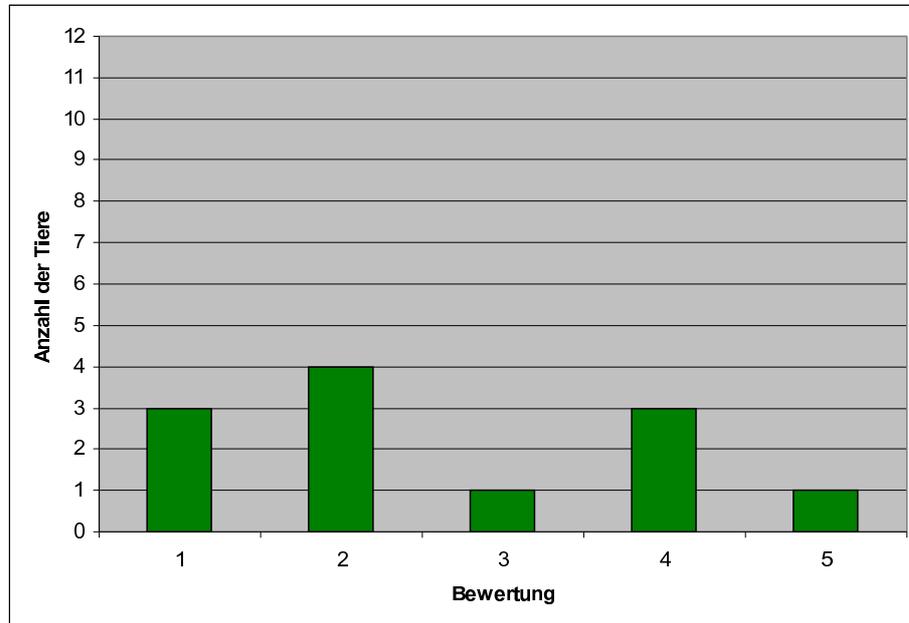


Abbildung 4.4: Bewertung der Stentablösung

## 4.8 Stentposition-Beurteilung in der DSA

Die Tabelle 4.6 zeigt die entsprechenden Werte der Stentposition in Millimetern. Daneben verdeutlichen die Tabelle und das Diagramm in Abbildung 4.5 das Verhältnis vom proximalen zum distalen Stentüberstand sowohl in der Abschlusskontrolle der Intervention als auch nach drei Monaten.

Tier Nr.	post Intervention [mm]		$\frac{proximal}{distal}$	nach 3 Monaten [mm]		$\frac{proximal}{distal}$
	proximal A-Hals	distal A-Hals		proximal A-Hals	distal A-Hals	
1	6,7	12,2	0,55	5,6	10,9	0,51
2	7,1	11,3	0,63	-	-	-
3	11,8	4,1	2,88	11,8	3,3	3,58
4	2,0	18,7	0,11	2,2	18,5	0,12
5	14,7	7,7	1,91	14,0	7,0	2,0
6	17,9	3,2	5,60	15,8	3,5	4,5
7	15,8	5,8	2,73	16,2	43,4	3,6
8	8,1	12,1	0,67	7,1	13,9	0,51
9	9,8	8,7	1,13	11,2	7,3	1,53
10	9,0	9,0	1,00	11,0	8,4	1,31
11	13,5	5,4	2,50	15,0	6,2	2,42
12	5,7	10,9	0,52	-	-	-

Tabelle 4.6: Stentposition in der DSA

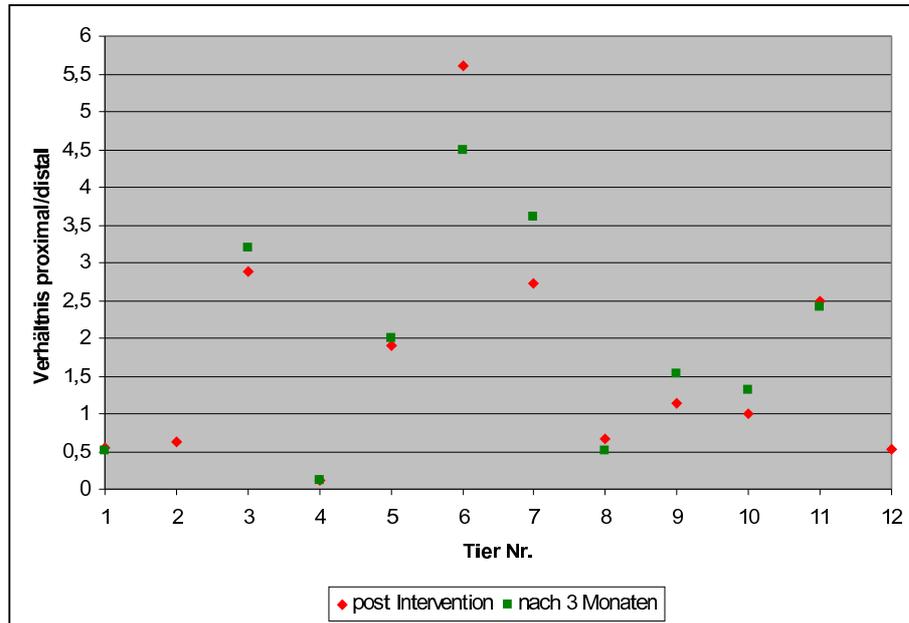


Abbildung 4.5: Vergleich der Verhältnisse des proximalen zum distalen Stentüberstand nach Intervention und nach 3 Monaten

### 4.9 Bewertung der Gefäßverformung

Die Tabelle 4.7 stellt die Winkel des proximalen und distalen Gefäßabschnitts zueinander sowohl initial als auch nach 3 Monaten dar. Der Scheitelpunkt wurde als Ausgangspunkt für den proximalen bzw. distalen Gefäßabschnitt gewählt. Daneben geht aus der Tabelle und dem Diagramm in Abbildung 4.6 die Bewertung der möglichen Gefäßverformung hervor.

Tier Nr.	Winkel proximal-distal initial [°]	Winkel proximal-distal nach 3 Mon [°]	Gefäßverformung
1	104	125	4
2	117	117	5
3	41	110	2
4	128	128	5
5	123	145	4
6	115	128	5
7	124	144	4
8	120	120	5
9	104	122	4
10	126	143	4
11	122	135	5
12	131	144	5

Tabelle 4.7: Winkel der Gefäßabschnitte zueinander und Gefäßverformung

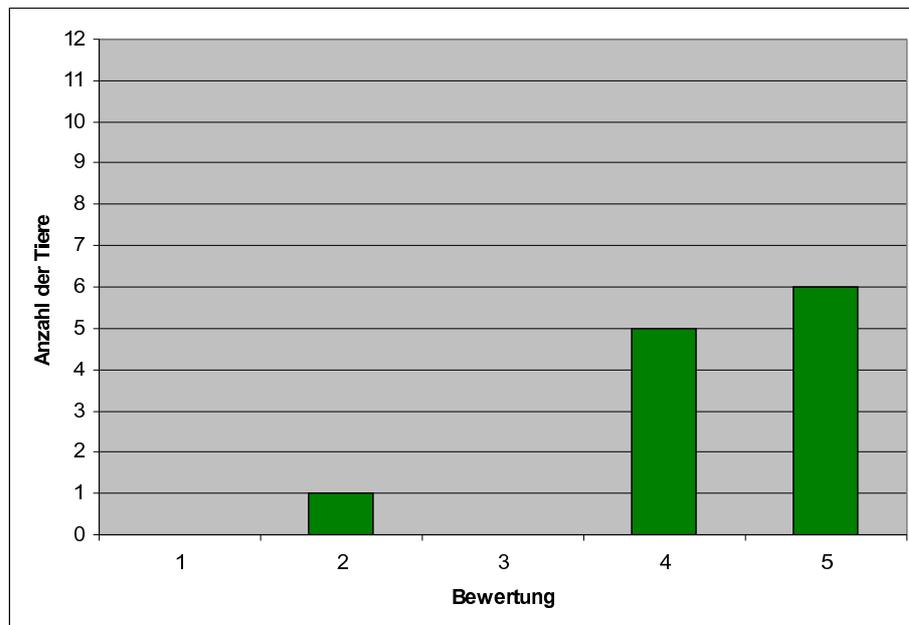


Abbildung 4.6: Bewertung der Gefäßverformung

Es wurden keine pathologischen Veränderungen des Gefäßverlaufes beobachtet. Sofern sich die Winkel der initialen Messung durch den Stent verändert zeigten, fand eine „Harmonisierung“ des Gefäßverlaufes mit einer Vergrößerung des Winkels statt. Es konnten weder eine Knickbildung, noch Gefäßaufweitungen, Streckungen oder Stauchungen festgestellt werden.

## 4.10 Coiling

Tabelle 4.8 beschäftigt sich ausschließlich mit dem nachfolgenden Coiling. In ihr sind neben der Anzahl der verwendeten Coils auch deren Gesamtlänge in Zentimetern dargestellt.

Tier Nr.	Anzahl der verwendeten Coils	Gesamtlänge der Coils [cm]	Coillänge pro mm <sup>3</sup> Aneurysmavolumen [cm]
1	4	20+10+10+8	0,61
2	7	25+15+15+6+6+3+4	0,25
3	6	30+30+20+20+20+20	0,23
4	6	15+15+10+10+10+10	0,99
5	1	3	0,28
6	6	10+8+8+10+10+10	0,48
7	1	1	0,22
8	3	15+8+8	1,06
9	1	10	0,32
10	3	5+6+8	0,40
11	2	8+3	0,32
12	1	6	0,46

**Tabelle 4.8:** Coiling

Die Coillänge je mm<sup>3</sup> Aneurysmavolumen wurde anhand des in Tabelle 4.2 genäherten Volumens ausgerechnet. Der Mittelwert der Anzahl der verwendeten Coils beträgt 3,42 mit einer Standardabweichung von 2,31. Die Gesamccoillängen zeigen eine hohe Standardabweichung von 41,20 cm bei einem Mittelwert von 39,08 cm.

Die Coillängen, die pro Kubikmillimeter Aneurysmavolumen zum Einsatz kamen, streuen sich um einen Mittelwert von 0,47 cm mit einer Standardabweichung von 0,28 cm.

Das Diagramm in Abbildung 4.7 verdeutlicht die Abhängigkeit der Gesamccoillänge vom Aneurysmavolumen.

Während des Coilings beeinflusste keines der Coilpakete den Stent. Der Stent verblieb in allen 12 Fällen sowohl während des Coilings als auch während des Katheterrückzugs in seiner Position.

Auch das Coilpaket hat sich durch die Entfernung des Embolisationskatheters weder verschoben noch bewegt. Lediglich bei 2 der 12 Tiere ragte eine Coil in das Trägergefäß hinein.

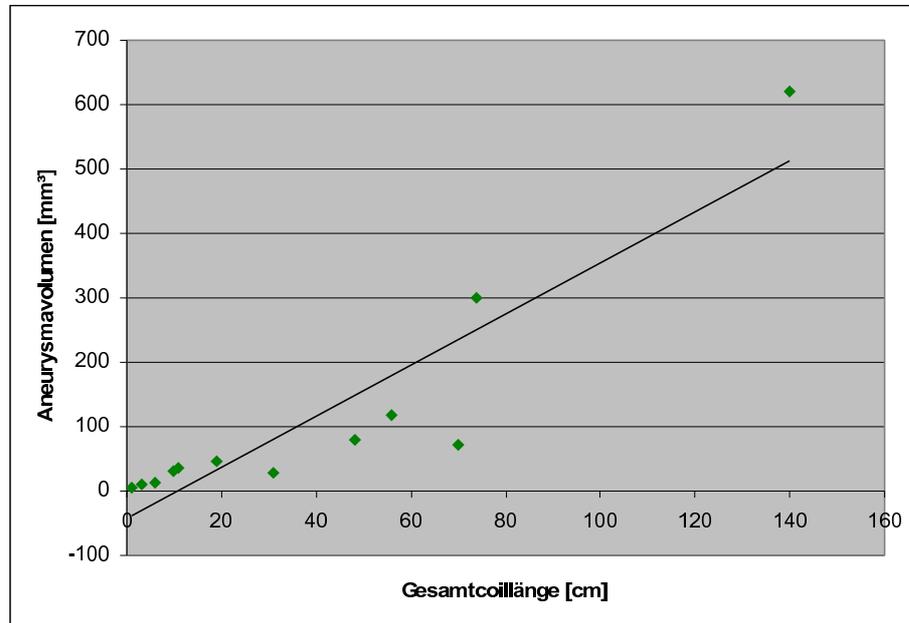


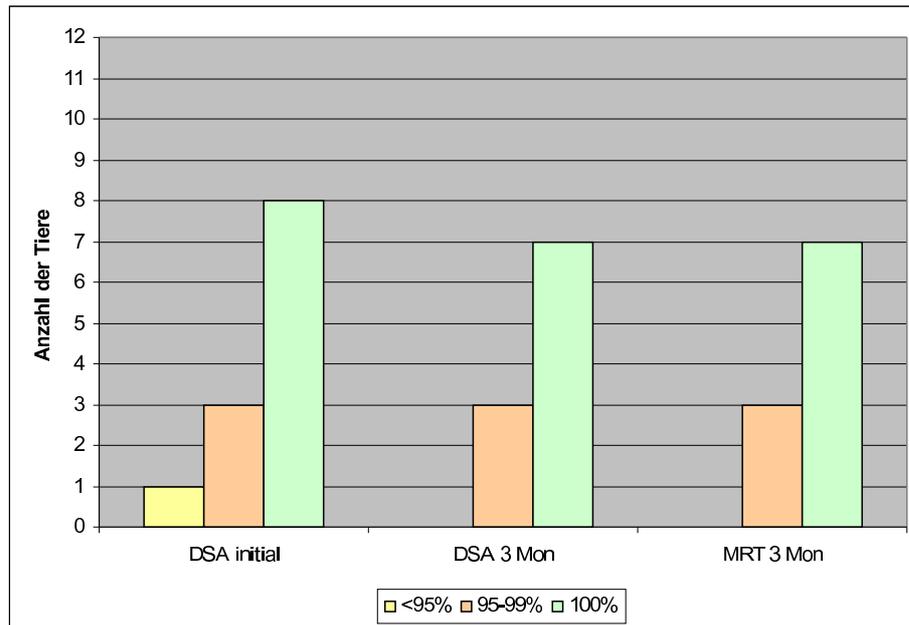
Abbildung 4.7: Verhältnis der Gesamtcoillänge zum Aneurysmavolumen

## 4.11 Verschlussqualität des Aneurysmas

Bei 4 der 12 Tiere ist initial ein Restfluss im Aneurysma zu sehen, der lediglich bei einem Tier durch eine Verschlussqualität von unter 95 % verursacht wird (siehe Abbildung 4.8). Daneben geht Tabelle 4.9 auf eine mögliche Rekanalisation im Aneurysma ein.

Eine Verbesserung des Aneurysmaverschlusses beispielsweise durch Thrombosierung wird mit +1 oder +2, eine Verschlechterung des Verschlusses beispielsweise durch Coilkompaktierung mit -1 oder -2 angegeben. Liegt keine Veränderung des Verschlusses vor, so wird dies in der Tabelle mit einer 0 gekennzeichnet. Diese Werte wurden nach drei Monaten in der DSA und dem MRT erhoben, wobei sich beide Werte auf die Messung in der initialen DSA beziehen.

Der initiale Verschluss der Aneurysmen ist bei 11 von 12 Aneurysmen komplett, lediglich eines der Tiere zeigt einen inkompletten Verschluss. Bei allen 10 Tieren, die die Endkontrolle erreicht haben, ist der Verschluss auch nach 3 Monaten immer noch komplett. Eine Rekanalisation wird somit in keinem der Fälle festgestellt, allerdings findet man bei den 3 Tieren, die initial einen Verschluss von 95-99 % aufweisen auch keine Verbesserung der Verschlussqualität gegenüber dem Anfangsergebnis (siehe Abbildung 4.8).



**Abbildung 4.8:** Verschlussqualität des Aneurysmas initial und nach 3 Monaten in der DSA sowie nach 3 Monaten im MRT

Tier Nr.	Verschlussqualität [%]			Rekanalisation	
	DSA initial	DSA 3 Mon	MRT 3 Mon	DSA 3 Mon	MRT 3 Mon
1	100	100	100	0	0
2	<95	-	-	-	-
3	100	100	100	0	0
4	100	100	100	0	0
5	95-99	95-99	95-99	0	0
6	100	100	100	0	0
7	95-99	95-99	95-99	0	0
8	100	100	100	0	0
9	100	100	100	0	0
10	100	100	100	0	0
11	95-99	95-99	95-99	0	0
12	100	-	-	-	-

**Tabelle 4.9:** Verschlussqualität und Rekanalisation des Aneurysmas

## 4.12 Durchmesser des Trägergefäßes

In den beiden nachfolgenden Tabellen werden die Durchmesser des Trägergefäßes in Tabelle 4.10 proximal und in Tabelle 4.11 distal des Aneurysmahalses dargestellt. In beiden

Tabellen erfolgt die Erhebung der Daten in allen drei bildgebenden Modalitäten nach drei Monaten. Lediglich in der DSA erfolgt zudem eine Messung zum Interventionszeitpunkt vor dem Einsetzen des Stents.

Tier Nr.	Gefäßdurchmesser proximal des Aneurysma-Halses [mm]			
	Initial DSA	DSA 3 Mon	MRT 3 Mon	CT 3 Mon
1	3,0	2,9	3,5	3,7
2	4,5	-	-	-
3	4,5	3,8	3,9	4,1
4	3,3	3,0	3,2	3,4
5	3,7	3,3	3,3	3,8
6	3,8	3,1	3,5	3,8
7	3,2	3,0	3,7	4,0
8	3,6	3,6	4,0	4,1
9	3,7	3,7	3,8	3,6
10	3,6	3,3	4,2	3,9
11	3,5	3,4	3,9	3,8
12	3,2	-	-	-

**Tabelle 4.10:** Gefäßdurchmesser des Trägergefäßes proximal des Aneurysmahalses

Der Stent ist bei allen 12 Tieren sowohl initial als auch bei den überlebenden 10 Tieren in der Abschlusskontrolle frei durchflossen. Die Signalauslöschung über den gestenteten Bereichen und dem Coilpaket zeigt in der MRT und CT im Vergleich zur DSA eine „falsche Enge“, es ist jedoch ein Signal innerhalb des Stentlumens sichtbar.

Tier Nr.	Gefäßdurchmesser distal des Aneurysma-Halses [mm]			
	Initial DSA	DSA 3 Mon	MRT 3 Mon	CT 3 Mon
1	2,1	1,8	2,3	2,2
2	3,5	-	-	-
3	3,6	3,2	3,1	2,7
4	3,4	2,9	3,3	2,8
5	2,8	2,3	2,4	2,9
6	2,6	2,2	2,1	2,8
7	2,7	2,6	2,5	2,9
8	3,2	3,1	3,2	3,6
9	3,7	3,4	2,7	2,8
10	3,0	2,8	2,9	2,6
11	2,6	2,4	2,7	2,9
12	3,1	-	-	-

**Tabelle 4.11:** Gefäßdurchmesser des Trägergefäßes distal des Aneurysmahalses

Die in Tabelle 4.12 dargestellten Stenoserraten ergeben sich aus den initialen Gefäßdurchmessern in der DSA abzüglich der Gefäßdurchmesser in der DSA nach drei Monaten.

Tier Nr.	Stenose der Gefäßdurchmesser nach 3 Mon [mm]	
	proximal	distal
1	0,1	0,3
2	-	-
3	0,7	0,4
4	0,3	0,5
5	0,4	0,5
6	0,7	0,4
7	0,2	0,1
8	0,0	0,1
9	0,0	0,3
10	0,3	0,2
11	0,1	0,2
12	-	-

**Tabelle 4.12:** Stenose des proximalen bzw. distalen Gefäßdurchmesser nach 3 Monaten

Es liegt eine moderate Reduktion des Gefäßdurchmessers mit einem Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung proximal von  $0,28 \text{ mm} \pm 0,26 \text{ mm}$  und distal von  $0,3 \text{ mm} \pm 0,15 \text{ mm}$  vor.

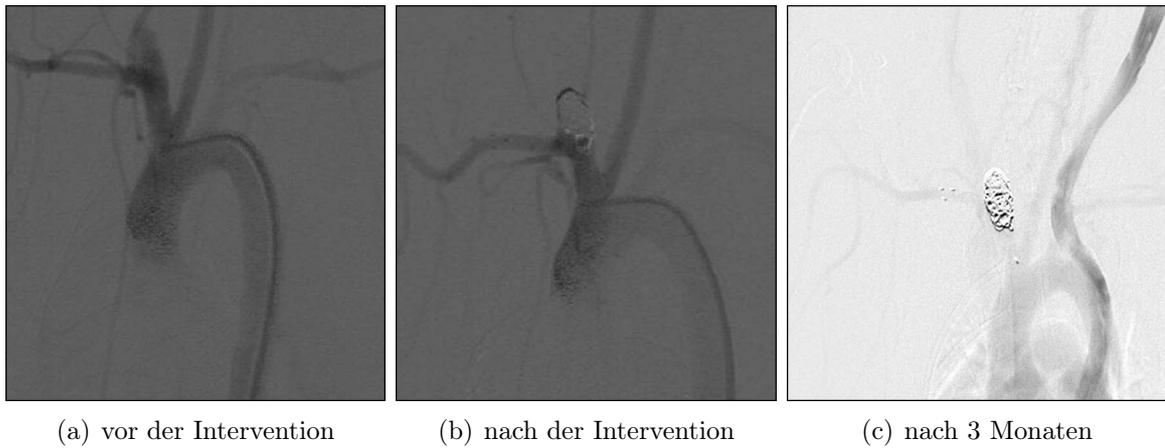
### 4.13 Umgebungsreaktionen

In der MRT können bei keinem der 10 Tiere Umgebungsreaktionen festgestellt werden. Die histologischen Ergebnisse der Umgebungsreaktionen sind in Kapitel 4.17 dokumentiert.

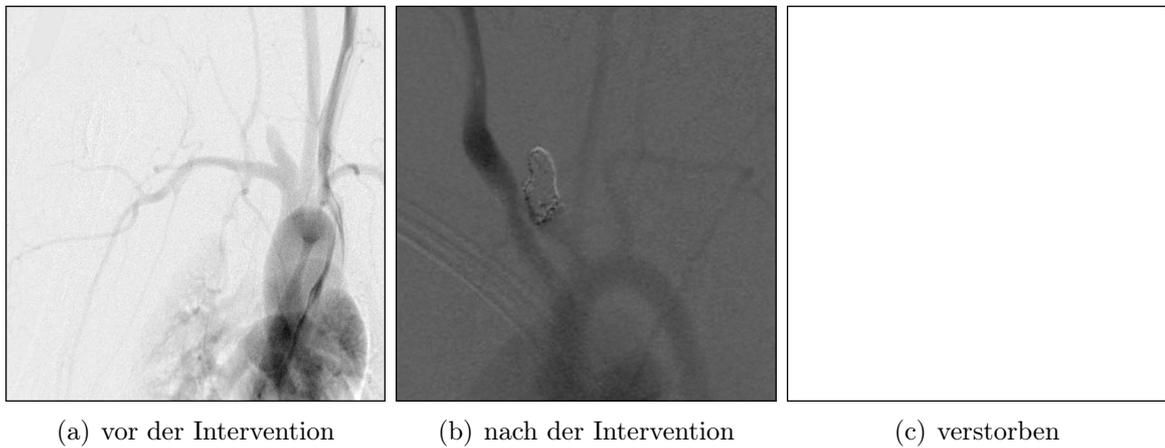
### 4.14 DSA Ergebnisse

Die nachfolgend aufgeführten Abbildungen 4.11 bis 4.20 zeigen jeweils eine DSA-Sequenz während der Intervention vor dem Einbringen von Stent und Coils, in der Abschlusskontrolle der Intervention sowie in der abschließenden Untersuchung nach 3 Monaten. Lediglich bei den Tieren Nummer 2 (Abbildung 4.10) und Nummer 12 (Abbildung 4.20) fehlen die Abbildungen nach 3 Monaten, da diese Tiere bereits kurzfristig nach der Intervention euthanasiert werden mussten bzw. gestorben sind.

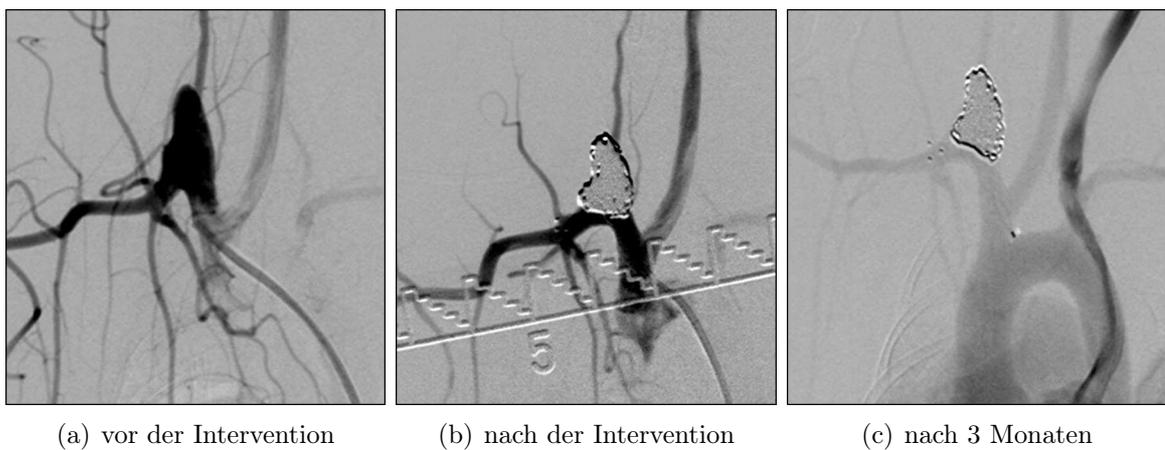
Die DSA-Bilder zeigen deutlich das Aneurysma, das Coilpaket, den Gefäßverlauf der A. subclavia, deren Durchgängigkeit direkt nach der Intervention und nach 3 Monaten sowie die Stentmarker. Bei den Tieren Nr. 5 (Abbildung 4.13(b)) und Nr. 11 (Abbildung 4.19(b)) sind zudem die in das Trägergefäß prolabierte Coils zu sehen.



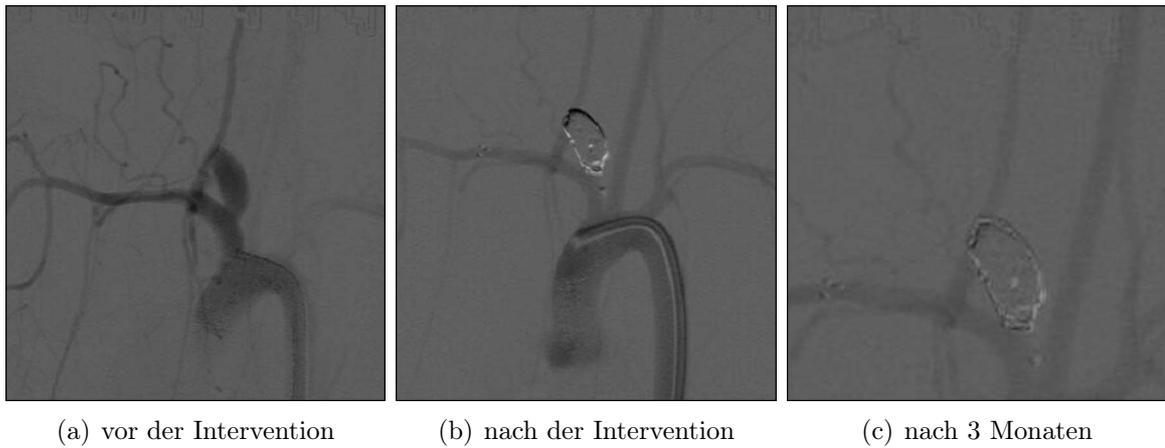
**Abbildung 4.9:** DSA-Bilder von Tier Nr. 1



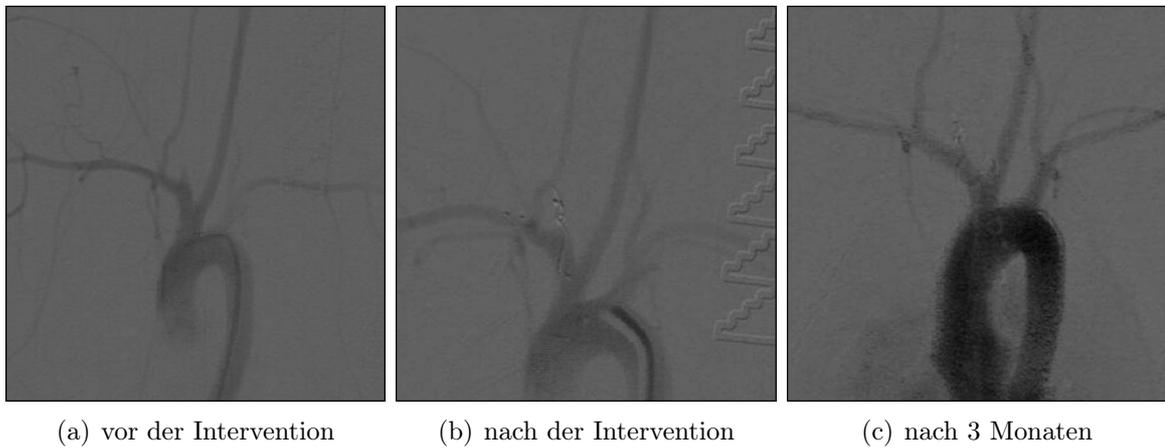
**Abbildung 4.10:** DSA-Bilder von Tier Nr. 2



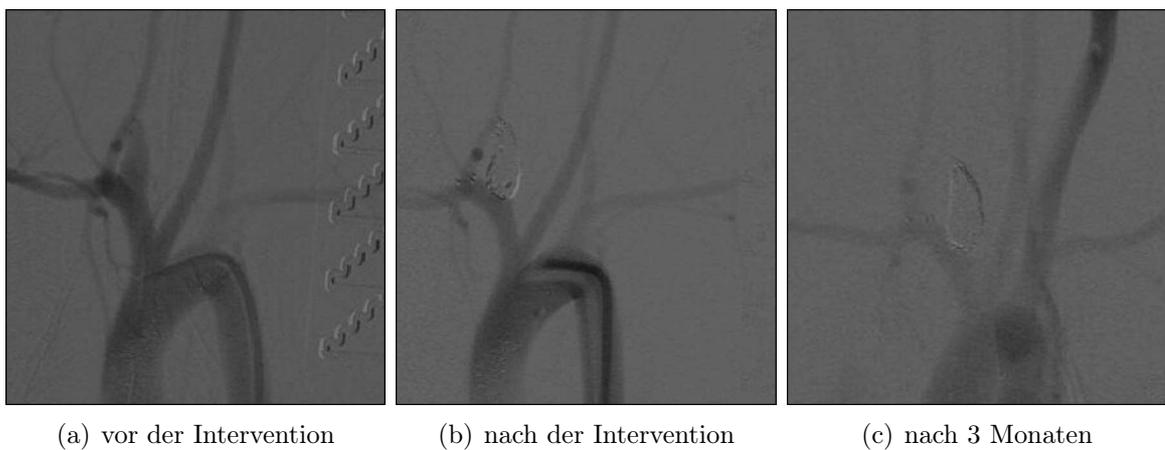
**Abbildung 4.11:** DSA-Bilder von Tier Nr. 3



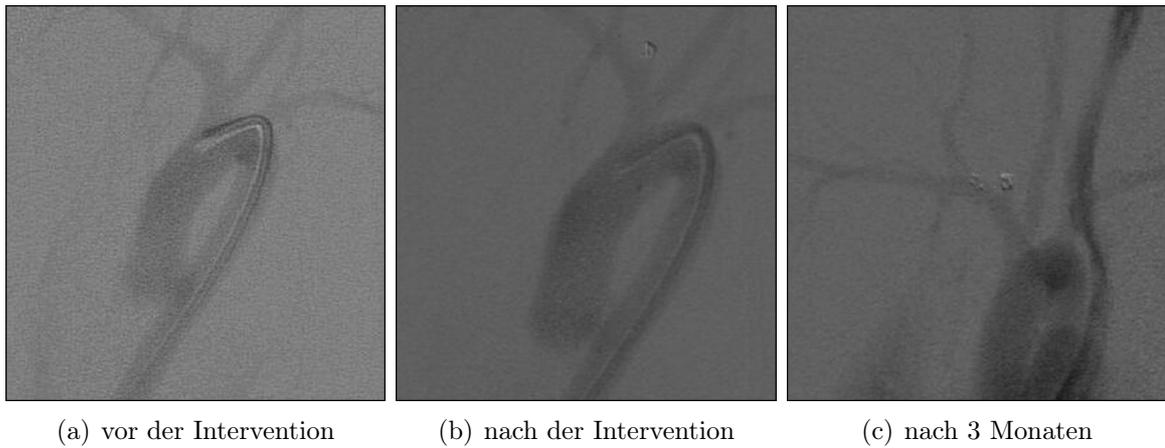
**Abbildung 4.12:** DSA-Bilder von Tier Nr. 4



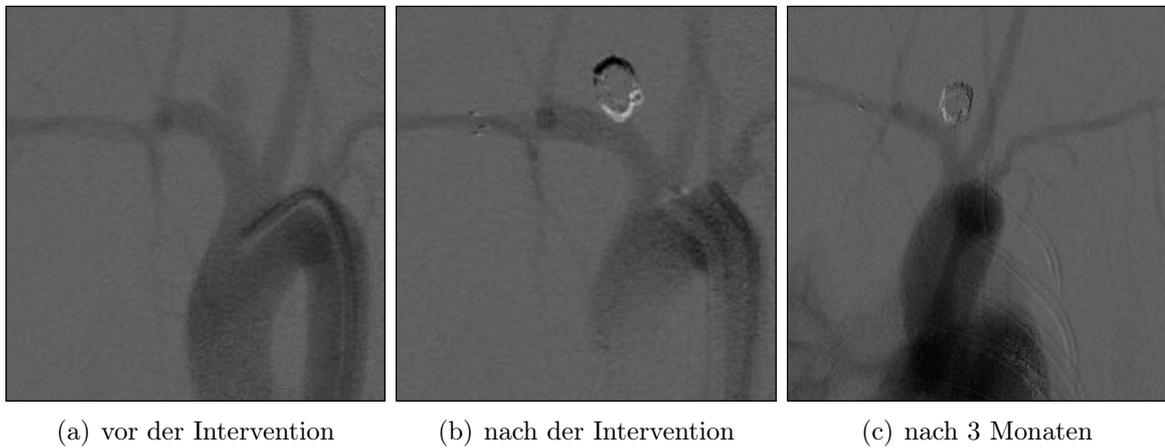
**Abbildung 4.13:** DSA-Bilder von Tier Nr. 5



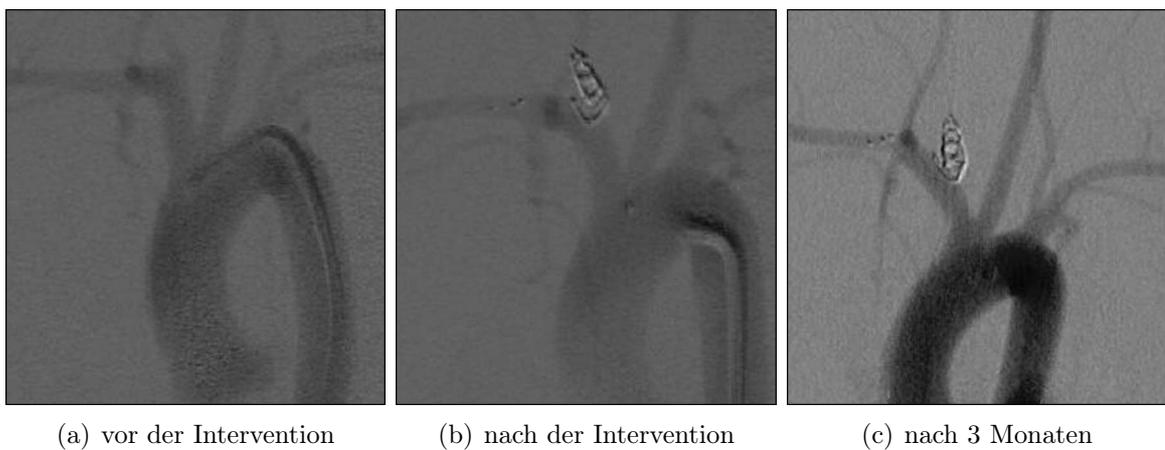
**Abbildung 4.14:** DSA-Bilder von Tier Nr. 6



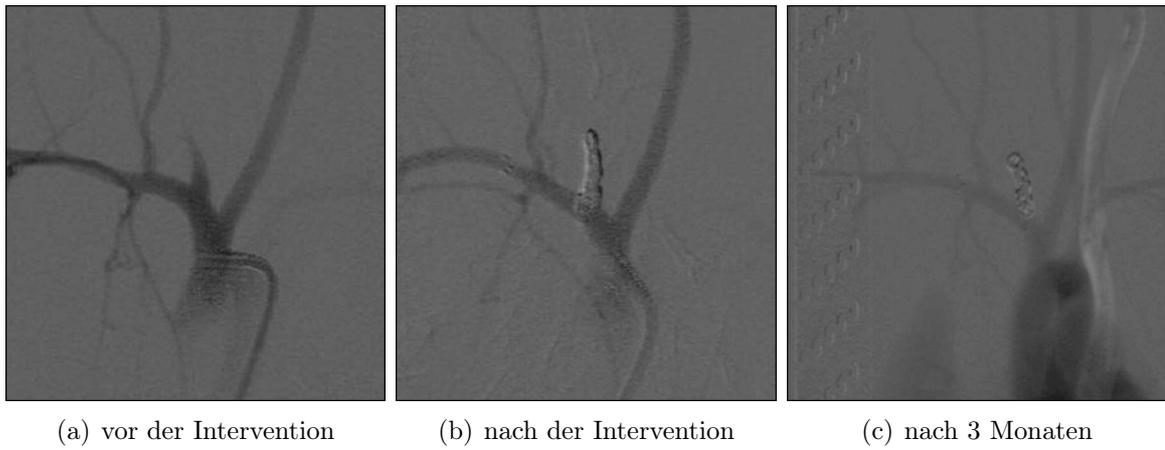
**Abbildung 4.15:** DSA-Bilder von Tier Nr. 7



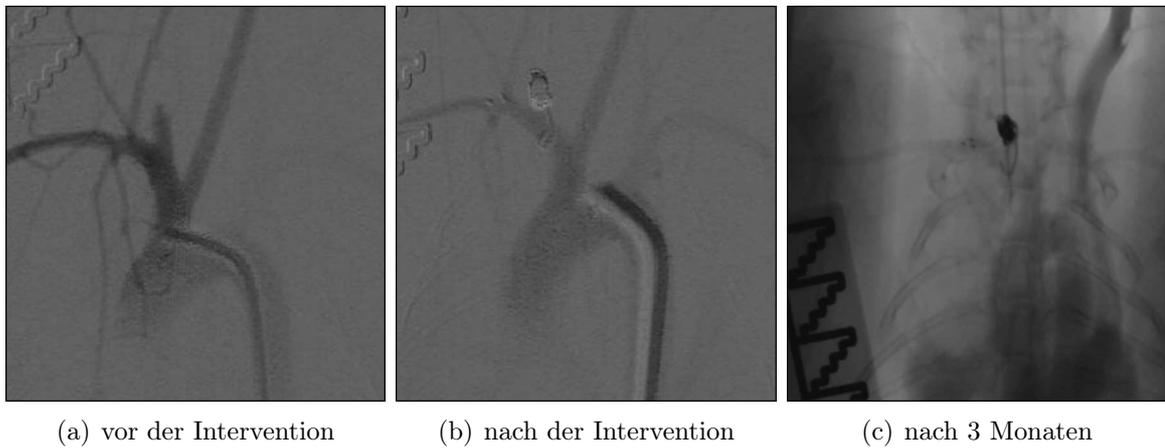
**Abbildung 4.16:** DSA-Bilder von Tier Nr. 8



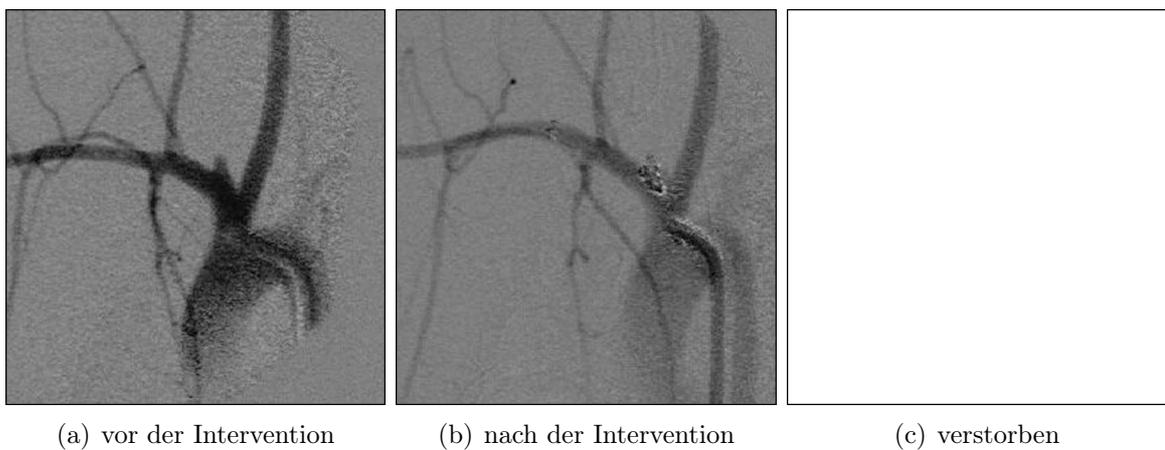
**Abbildung 4.17:** DSA-Bilder von Tier Nr. 9



**Abbildung 4.18:** DSA-Bilder von Tier Nr. 10



**Abbildung 4.19:** DSA-Bilder von Tier Nr. 11



**Abbildung 4.20:** DSA-Bilder von Tier Nr. 12

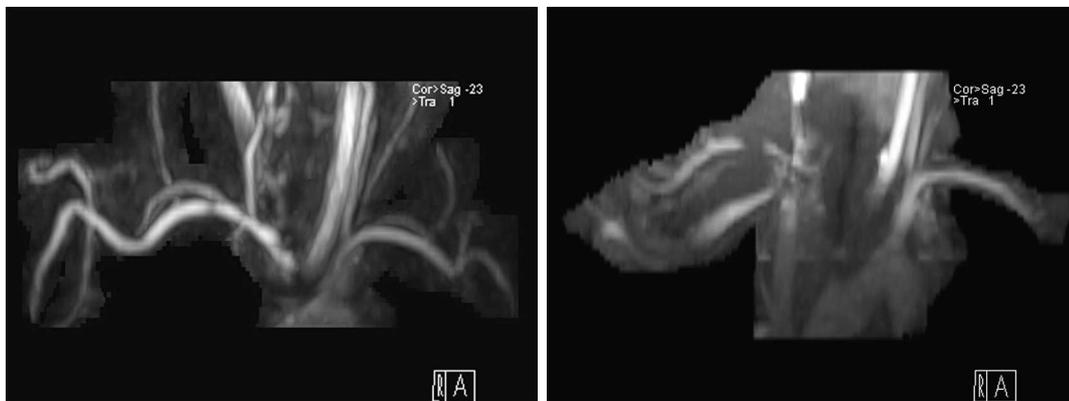
## 4.15 MRT Bildgebung

In der Abschlusskontrolle nach drei Monaten wurden von den überlebenden zehn Tieren MRT-Aufnahmen angefertigt, von denen hier einige exemplarisch dargestellt sind. Bei allen Bildern liegt eine Anterior-Posterior-Ansicht vor. Es handelt sich um kontrastmittelunterstützte Magnetresonanztomographie (KM-MRA) bzw. Time-of-Flight (TOF) Sequenzen die als Multi Intensity Projection (MIP) rekonstruiert sind.

Die Abbildung 4.21(a) zeigt eine KM-MRA-MIP eines vollständig verschlossenen Aneurysmas, bei dem eine Auslöschung vor allen Dingen im Bereich des Aneurysmas sowie an den proximalen und distalen Stentmarkern vorliegt. Das zweite Bild von Tier Nr. 1 (Abbildung 4.21(b)) zeigt in einer TOF die hochgradige Auslöschung, das durch magnetresonanztomographische Artefaktbildung nicht korrekt wiedergegebene Gefäßlumen sowie das durch den vollständigen Verschluss nicht mehr sichtbare Aneurysma. Die Bilder von Tier Nr. 3 zeigen in einer ungefilterten (Abbildung 4.22(a)) bzw. einer gefilterten (Abbildung 4.22(b)) KM-MRA die gleichen Ergebnisse wie diese bei Tier Nr.1 zu sehen sind.

Die TOF (Abbildung 4.23(a)) von Tier Nr. 5 verdeutlicht, dass in dieser Sequenz durch die hochgradigen Artefakte teilweise keine Aussagen zum Aneurysmaverschluss, dem Stentlumen und den Gefäßdurchmessern des Trägergefäßes zu treffen sind. In der KM-MRA (Abbildung 4.23(b)) hingegen ist deutlich ein Restfluss im Aneurysma zu erkennen.

Die KM-MRA von Tier Nr. 11 (Abbildung 4.24(a)) zeigt neben einer diskreten Stentauslöschung einen Aneurysmaresteinstrom.



(a) KM-MRA-MIP

(b) TOF-MIP

**Abbildung 4.21: MRT-Bilder**

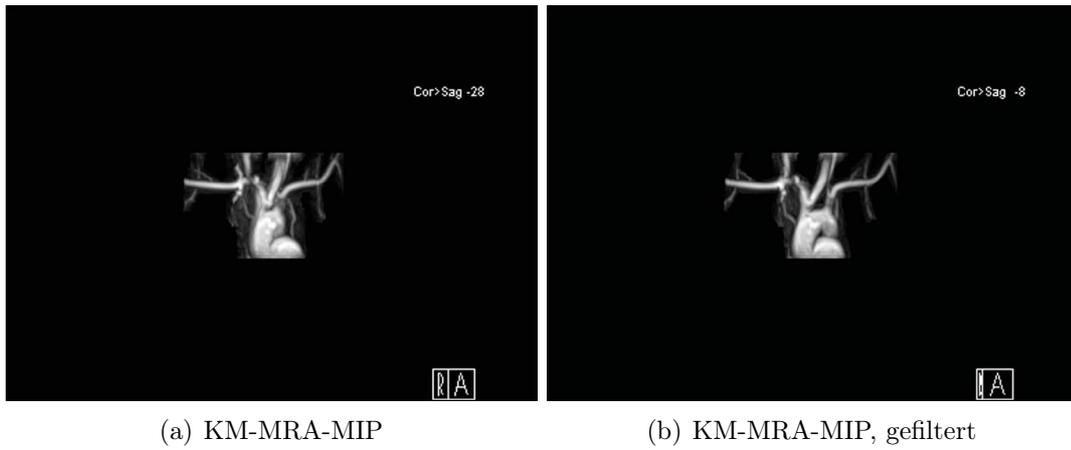


Abbildung 4.22: MRT-Bilder

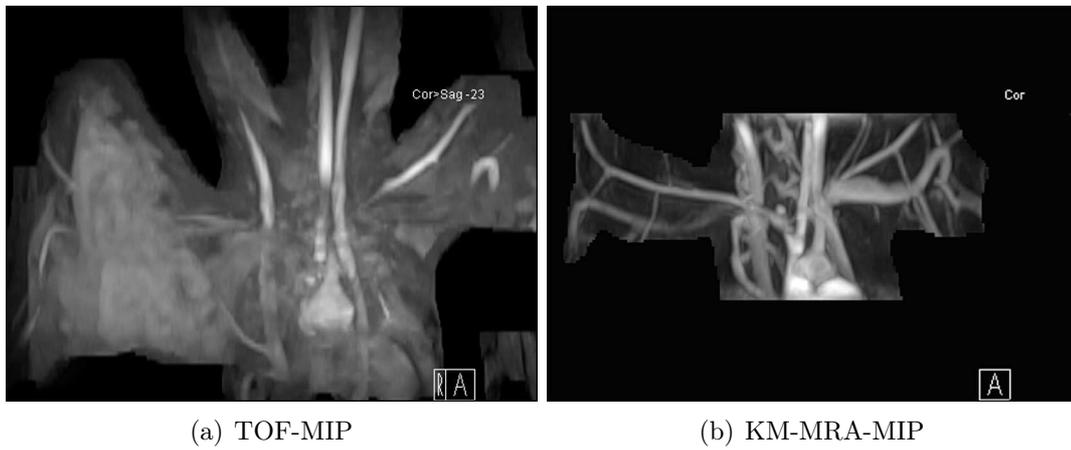


Abbildung 4.23: MRT-Bilder



Abbildung 4.24: MRT-Bild

## 4.16 CT Bildgebung

Exemplarische Bilder der CT-Bildgebung sind in den Abbildungen 4.25, 4.26 und 4.27 wiedergegeben. Bei allen drei Abbildungen handelt es sich um dreidimensionale Rekonstruktionen einer Anterior-Posterior-Aufnahme.

Abbildung 4.25 zeigt bei Tier Nr. 3 deutlich das in gelb dargestellte breitbasige, große Aneurysma, das einen 100 % Verschluss aufweist. Daneben sind distal des Aneurysmahalses die drei Stentmarker zu sehen. Die Aufhellung im Aortenbogen ist wahrscheinlich auf die proximalen Marker zurückzuführen.

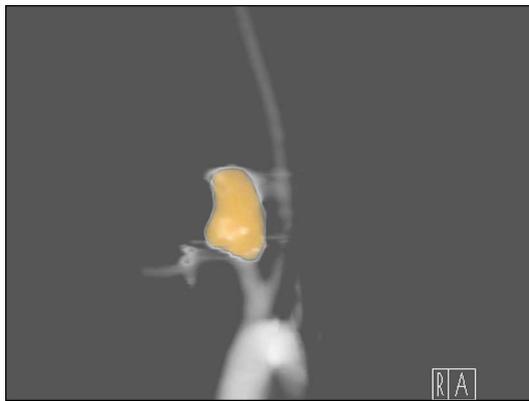


Abbildung 4.25: CT-Bild, 3D Rekonstruktion

Bei Tier Nr. 5 sind in Abbildung 4.26 das Aneurysma, die prolabierte Coilschlinge und die zwei proximalen sowie die drei distalen Stentmarker gelb dargestellt. Der Fluss im Stentlumen ist deutlich zu sehen, allerdings zeigt diese Aufnahme, dass der Gefäßverlauf im Bereich der distalen Marker nicht korrekt wiedergegeben und hinter den Markern zu eng dargestellt wird.



Abbildung 4.26: CT-Bild, 3D Rekonstruktion

Das dritte CT-Bild (Abbildung 4.27) von Tier Nr. 7 zeigt ein verhältnismäßig kleines, jedoch sehr breitbasiges Aneurysma. Auch hier sind die Coils und die Stentmarker gelb gefärbt. Der Verschluss des Aneurysmas, der 95-99% beträgt, zeigt, an der lateralen Aneurysmabasis erkennbar, einen leichten Resteinstrom.

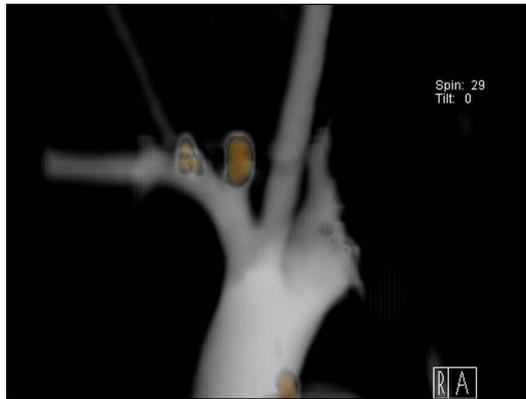


Abbildung 4.27: CT-Bild, 3D Rekonstruktion

## 4.17 Histologie

### 4.17.1 Makroskopie

Bei der makroskopischen Betrachtung der Explantate fällt auf, dass 7 der 10 Präparate (Tiere 1, 3-7 und 11) von einer dicken Schicht Fett und Bindegewebe (siehe Abbildungen 4.28(a) und 4.28(b)) überzogen sind, die Aneurysmen sind unter dieser allerdings erkennbar. Bei einem Präparat (Nr. 9) ist das Aneurysma unter der Fettauflagerung nicht ausreichend abgrenzbar.



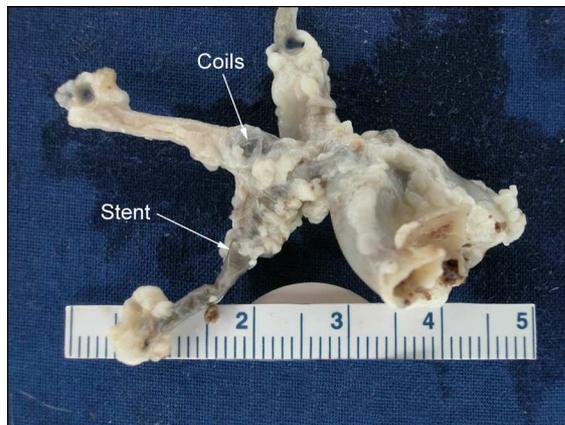
Abbildung 4.28: Fett- und Bindegewebssauflagerungen auf der Explantatoberfläche

Bei den Tieren 3, 5-7 und 9 sind die Coils daher gar nicht (beispielhaft Abbildung 4.29) und bei den Tier-Nummern 1, 4 und 11 kaum durch die Aneurysmawand sichtbar.



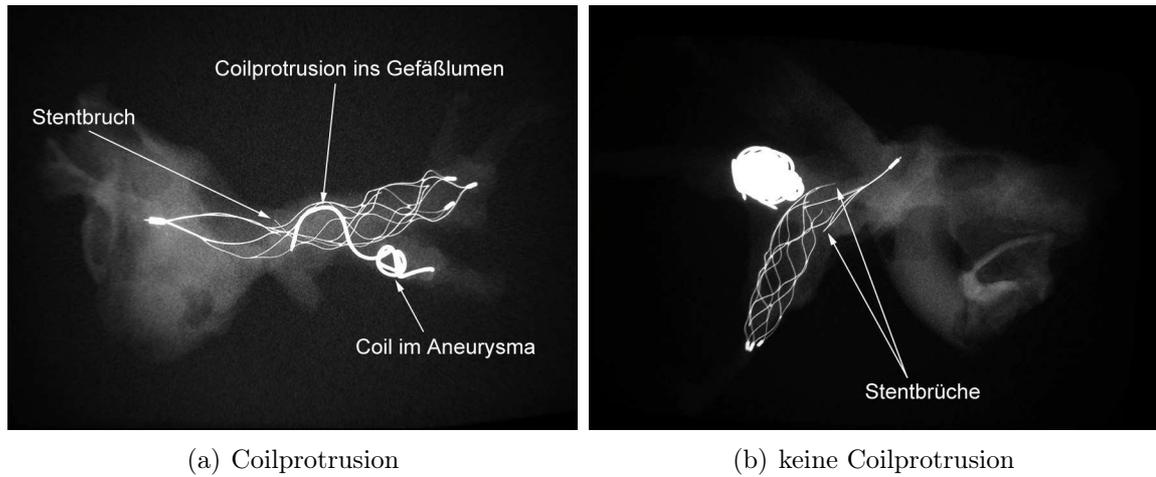
**Abbildung 4.29:** Makroskopische Darstellung eines Explantats: Coils nicht sichtbar

Bei zwei der Tiere (Nr. 8 und 10) befindet sich deutlich weniger Fett- und Bindegewebe auf dem Präparat, so dass die Coils und der Stent durch die Adventitiaoberfläche sichtbar sind. (Abbildung 4.30)



**Abbildung 4.30:** Makroskopische Darstellung eines Explantats: Coils und Stent sichtbar

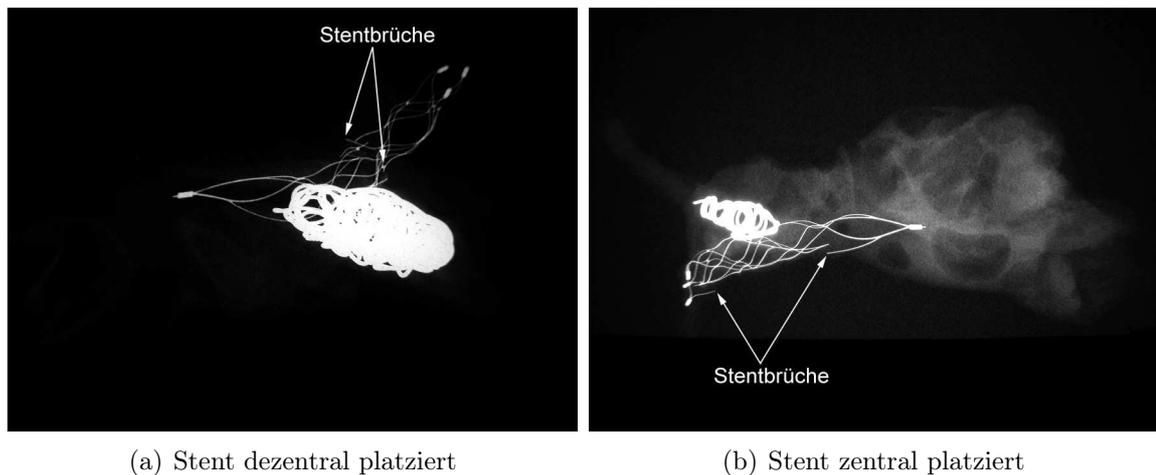
Bei allen Präparaten sind die Coils im Röntgenbild sichtbar. Im Gegensatz zur initialen DSA-Kontrolle (2 von 12 Tieren) und 3-Monats DSA Verlaufskontrolle (2 von 10 Tieren, Tier Nr. 5, 11) zeigt sich im Röntgenbild, dass bei 3 (Nr. 1, 5 und 11) der 10 überlebenden Tiere Coilanteile in das Trägergefäß prolabiert sind. Beispielhaft wird dies an der Abbildung 4.31(a) verdeutlicht. Bei den übrigen Explantaten ist dies nicht zu beobachten (Abbildung 4.31(b)).



**Abbildung 4.31:** Radiographische Darstellung des Stents und der Coils im Aneurysma

6 der 10 Stents sind laut den Röntgenbildern nicht mittig über dem Aneurysmahals platziert (Abbildung 4.32(a)), sondern ragen verstärkt über den proximalen oder distalen Halsrand hinaus. Bei den übrigen 4 Tieren (5 und 8-10) ist der Stent jedoch auch laut Röntgenbild eindeutig mittig platziert (Abbildung 4.32(b)).

Bei allen Tieren findet man Stentbrüche, die in den radiologischen Aufnahmen sichtbar sind (siehe Abbildungen 4.31 und 4.32). Die Stentbrüche traten bei den Präparaten an unterschiedlichen Stellen sowohl vereinzelt, als auch in mehrfacher Form auf. Es ist keine Regelmäßigkeit erkennbar.



**Abbildung 4.32:** Radiographische Darstellung der Stentposition und der gefundenen Stentbrüche

### 4.17.2 Mikroskopie

Jedes der Aneurysmen ist gut durch den Neurostent und die Coils stabilisiert. Obwohl einige der Aneurysmen nicht vollständig mit Fasergewebe gefüllt sind, ist das Gewebe entlang des Einstromareals an der Aneurysmabasis gut organisiert und das Vorhandensein einer Fibrinschicht ist ein Hinweis darauf, dass die Auffüllung des Aneurysmas mit fibrösem Gewebe begonnen hat und voranschreitet. Alle Arterien in der Nähe des Aneurysmas sind frei durchflossen, die Stents verursachen keine signifikanten Wandschäden.

Bei allen Präparaten findet man fibröses Bindegewebe im Aneurysma, das die Coils umhüllt (Abbildungen 4.33(a)). Daneben zeigen drei der Präparate einen dünnen Fibrinthrombus (1, 4, 6) über dem Fasergewebe im Halsbereich (Abbildung 4.33(b)).

Bei den drei Tieren, bei denen eine Coil in das Trägergefäß prolabierte, zeigt sich zudem, dass das Fasergewebe auch die Coil an der Intimaoberfläche der Arterie überzieht. Bei diesen Präparaten und zudem bei einem weiteren (Tier Nr. 9) entsteht dadurch eine schmale, durch die Coilschlinge verursachte Lücke zwischen den Stentmaschen und dem Fasergewebe auf der Höhe des Aneurysmahalses (Abbildung 4.33(c)).

Eine große Lücke hingegen wird bei zwei Präparaten am proximalen Ende des Aneurysmas zwischen dem Stent und dem Fasergewebe sichtbar (Abbildung 4.33(d)).

Eine fasrige/fibröse Neointima wird bei allen Präparaten in unterschiedlich starker Ausprägung über den Stentmaschen entlang der Intimaoberfläche der Arterie beobachtet (Abbildung 4.33(e)).

Besonders ausgeprägte, dicke, partiell organisierte, ausgereifte wandständige Thromben überziehen die Stentmaschen und die Intimaoberfläche zwischen den Maschen lediglich bei einem der Explantate (Tier Nr. 9, Abbildung 4.33(f)).

Ausschließlich bei Tier Nr. 8 findet man eine mäßige Wandkompression und eine fokale Zerstörung der Wandarchitektur (Abbildung 4.34(a)). Die übrigen Präparate zeigen eine milde bis moderate Wandkomprimierung durch den Stent (Abbildung 4.34(b)). Ein Stent (Tier Nr. 1) führte zu einer Perforation der Arterienwand, die jedoch ohne Blutung oder signifikante Entzündungserscheinungen einherging (Abbildung 4.34(c)).

Vereinzelt findet man Besonderheiten wie mineralisierte Bereiche in der Aneurysmawand (Tier Nr. 5, Abbildung 4.34(d)), hämosiderin-beladene Makrophagen beim Präparat 7 (Abbildung 4.34(e)) oder eine deutliche Reduktion des Querschnitts des Arterienlumens durch hochgradige Neointimabildung (Tier Nr. 4, Abbildung 4.34(f)) vor.

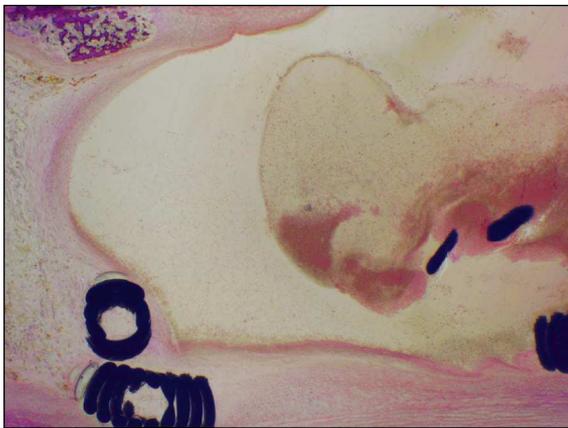
Bei keinem der Präparate gibt es Hinweise auf eine signifikante Entzündung in der Arterie oder dem Aneurysma.



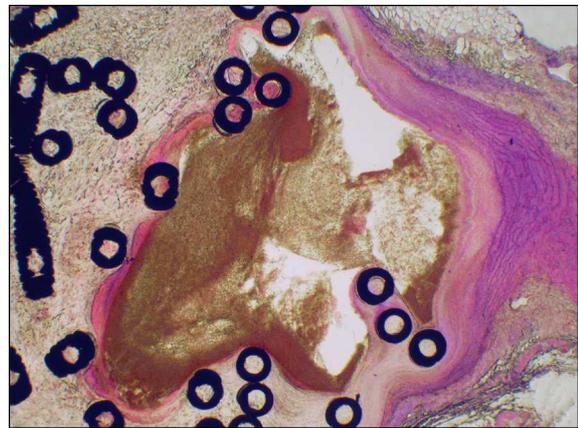
(a) Fibröses Bindegewebe im Aneurysma umhüllt die Coils



(b) Dünner Fibrinthrombus über dem Fasergewebe im Aneurysma-Halsbereich



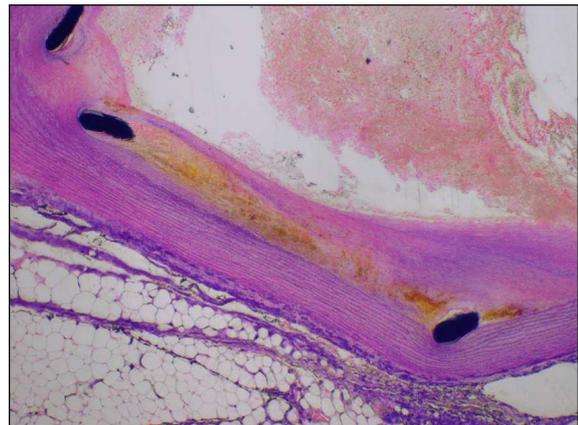
(c) Kleine Lücke zwischen Stentmaschen und Fasergewebe auf Höhe des Aneurysma-Halses



(d) Große Lücke zwischen Stentmaschen und Fasergewebe, proximales Aneurysma-Ende

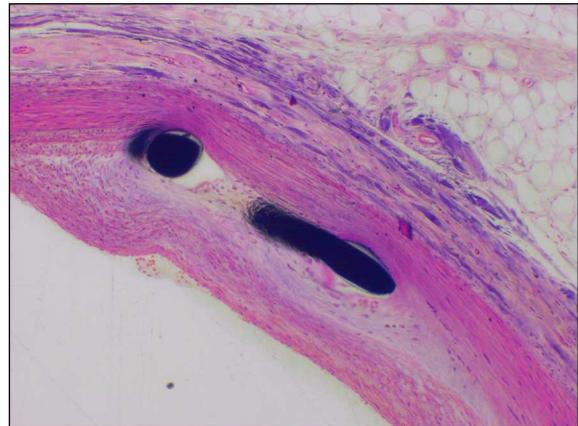
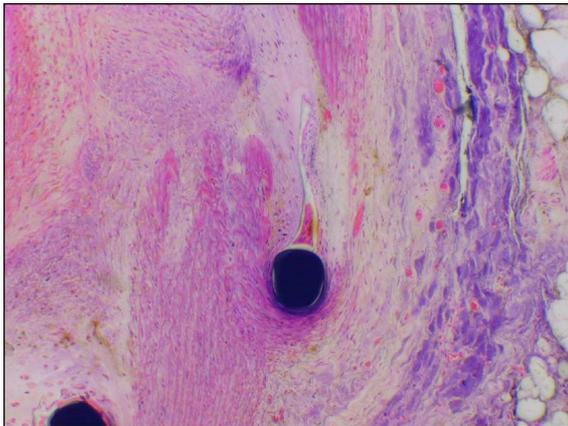


(e) Fibröse Neointima über den Stentmaschen entlang der Intimaoberfläche der Arterie



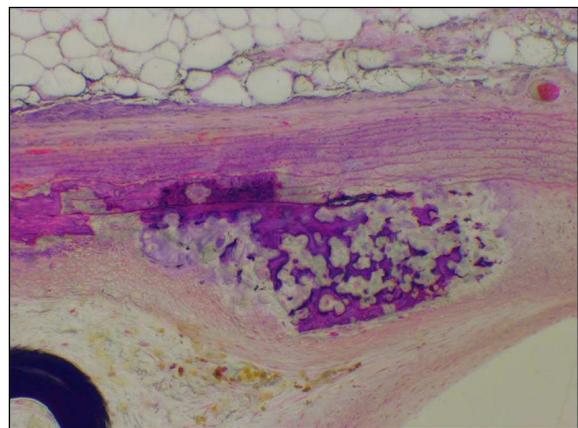
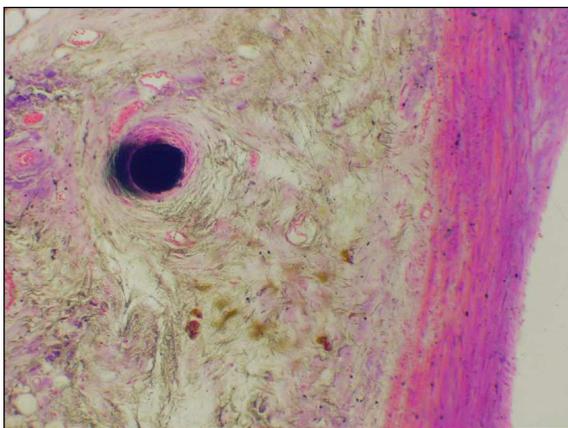
(f) Dicke, partiell organisierte, ausgereifte, wandständige Thromben

**Abbildung 4.33:** Mikroskopische Aufnahmen 1



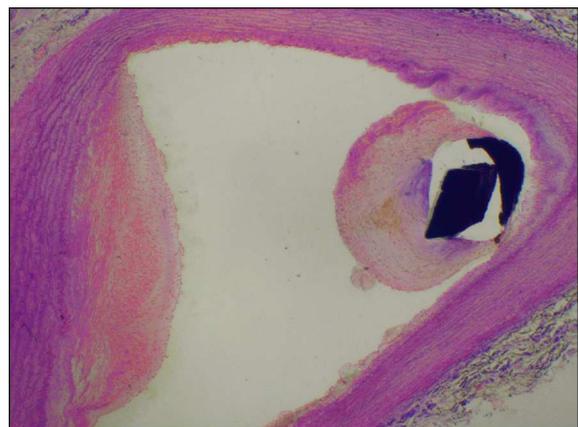
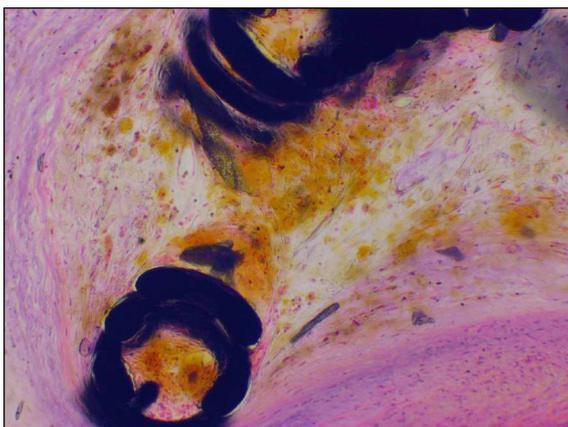
(a) Mäßige Wandkompression und fokale Zerstörung der Wandarchitektur

(b) Milde bis moderate Wandkomprimierung



(c) Perforation der Arterienwand ohne Blutung/Entzündung

(d) Mineralisierte Bereiche in der Aneurysmawand



(e) Hämosiderin-beladene Makrophagen

(f) Deutliche Reduktion des Arterienlumens

**Abbildung 4.34:** Mikroskopische Aufnahmen 2

## 5 Diskussion

Der Verschluss eines intrakraniellen Aneurysmas steht nach erfolgter Ruptur im Vordergrund der Behandlung, um das Risiko einer Nachblutung auszuschalten. Während die chirurgische Therapie vor ca. 20 Jahren noch die einzige verfügbare Behandlungsmethode darstellte, ersetzt die endovaskuläre Therapie diese heutzutage zunehmend.

Zunächst trugen zu dieser relativ rasanten Umstellung vor allen Dingen die bedeutsamen material- und methodentechnischen Entwicklungen bei. Die großen multizentrischen und randomisierten Studien wie ISUIA (International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms) und ISAT (International Subarachnoid Aneurysm Trial) verdeutlichen heute die Vorteile dieser Behandlungsform und tragen entscheidend dazu bei, dass der endovaskulären Behandlungsform zunehmend der Vorzug gegeben wird (Molyneux u. a., 2002; Reul u. a., 1997a; ISUIA, 1998).

Bestimmte Lokalisationen und Aneurysmakonfigurationen stellen die Ärzte jedoch auch heute sowohl chirurgisch, als auch endovaskulär weiterhin vor Behandlungsschwierigkeiten. So liegt insbesondere bei breitbasigen Aneurysmen auf Grund ihres ungünstigen Verhältnisses von Aneurysmaweite zu Halsweite von  $<2$  bei der endovaskulären Therapie die Gefahr einer Coilprotrusion in das Trägergefäß mit anschließendem Schlaganfall vor (Debrun u. a., 1998). Daneben besteht das Risiko der Coilkompaktierung mit resultierender Rezidivbildung, da diese Aneurysmen häufig weniger dicht gepackt werden können (Wakhloo u. a., 1994; Wanke u. a., 2003b; Szikora u. a., 1994).

Um derartigen Behandlungspoblematiken entgegen zu wirken, hielt der Einsatz von so genannten Stents Einzug in die intrakranielle Aneurysmathherapie. Mit diesen soll nicht nur ein Vorfall der in das Aneurysma eingebrachten Coils in das Trägergefäß verhindert, sondern auch eine Erhöhung der Coildichte und damit eine Senkung der Rezidivbildung durch Coilkompaktierung und Reperfusion erzielt werden (Wakhloo u. a., 1998; Wanke u. a., 2003b; Fiorella u. a., 2004).

Bereits 2000 beschrieben beispielsweise Weber et al. (Weber u. a., 2000) den erfolgreichen Einsatz ursprünglich für die Kardiologie entwickelter Stents bei intrakraniellen Aneurysmen. Vor allen Dingen auf Grund ihrer Rigidität sind diese Stents jedoch nur sehr eingeschränkt für die Therapie intrakranieller Aneurysmen geeignet. Die Entwicklung spezieller Stents für die Therapie von Hirnaneurysmen erfolgt auf der Grundlage der extrakraniellen Stents und so konnten Wanke et al. (Wanke u. a., 2005) bereits 2005 ein positives Resümee bei der kombinierten Behandlung von 44 Aneurysmen mit Stents und Coils ziehen.

Um die bisherigen Therapieansätze bei der kombinierten Verwendung von Stents und Coils weiterzuentwickeln, ist es unabdingbar Tiermodelle zur Validierung neuer Materialien und /oder Methoden einzusetzen. Bei der Wahl des entsprechenden Tiermodells sollte neben ei-

ner hohen Reproduzierbarkeit sowie einer geringen Morbidität und Mortalität insbesondere auf die Eignung für die spezifische Fragestellung geachtet werden.

## 5.1 Entscheidung für das Elastase-induzierte Aneurysmamodell beim Kaninchen

Die geringe Morbidität und Mortalität des verwendeten Elastase-induzierten Aneurysmamodells am Kaninchen bestätigte sich in dieser Studie. Zwei der Tiere starben im Anschluss an die Intervention, es gab jedoch keine unmittelbaren Ausfälle während oder im Anschluss an die Aneurysmainduktion. Da es sich bei der Aneurysmainduktion um Vorarbeiten für den eigentlichen Versuchsteil handelt, ist es insbesondere in diesem Bereich wichtig, eine geringe Ausfallquote zu erzielen, um die Belastung der Tiere und die notwendige Tierzahl im Tierversuch so gering wie möglich zu halten.

Die mäßige Belastung der Tiere wird unter anderem durch die erhobenen physiologischen Parameter verdeutlicht. Keines der Tiere zeigt nach der Kurznarkose oder während der Intervention eine von der, in der Literatur beschriebenen, Norm abweichende Herz- oder Atemfrequenz (Weiss u. a., 2003).

Bei der Evaluierung neuer Stents müssen die erzeugten Aneurysmen idealerweise ein humanes intrakranielles Aneurysma nicht nur in dessen Größe simulieren, sondern sollten daneben ähnliche Verhältnisse hinsichtlich des Aufbaus der Aneurysmawand, der Hämodynamik und des Gerinnungssystems zeigen (Kallmes u. a., 1999b; German u. Black, 1954; Abruzzo u. a., 1998; Cloft u. a., 1999; Altes u. a., 2000). Aus diesen Gründen eignet sich das Elastase-induzierte Aneurysmamodell am Kaninchen im Gegensatz zu den diätetischen oder chirurgischen Modellen in besonderem Maße.

Fujiwara et al. (Fujiwara u. a., 2001) stellten die Vorteile des Elastase-induzierten Aneurysmamodells heraus. Es wird ein Bifurkationsaneurysma mit einem arteriellen Wandaufbau erzeugt, das vergleichbare Dimensionen und Konfigurationen zu denen eines humanen, intrakraniellen Aneurysmas besitzt, keine spontane Thrombosierung zeigt und verhältnismäßig einfach zu reproduzieren ist. Zudem können Standardkathetersysteme für die Embolisation des Aneurysmas eingesetzt werden (Short u. a., 2001; Ding u. a., 2006).

Dadurch, dass dieses Modell ohne chirurgische Erzeugung des Aneurysmas auskommt, wird eine Narbenbildung und damit die Erzeugung einer „falschen Enge“ im Halsbereich vermieden. Dies geht mit einer besseren Verankerung von Coilmaterial und einem geringeren Risiko einer Coilprotrusion einher. Gerade die Coilprotrusion ist bei breitbasigen Aneurysmen ein Problem und muss untersucht werden.

Ein weiterer wichtiger Vorteil für die Verwendung dieses Modells liegt in der Möglichkeit, breitbasige Aneurysmen zu erzeugen. Bei allen verwendeten Tieren lag ein Verhältnis von Aneurysmaweite zur Halsweite unter 1,5 vor. Da bei einem Verhältnis von  $<2$  von einem breitbasigen Aneurysma gesprochen wird (Solymosi u. a., 2005) und diese spezifische Aneurysmakonfiguration in der Regel den Einsatz von Stents erfordert, eignet sich dieses Modell

in hohem Maße für die Evaluierung von Therapieansätzen breitbasiger Aneurysmen und dabei vor allen Dingen von neuen Stentsystemen.

Die Forschergruppen um Fujiwara und Cloft zeigten, dass die Aneurysmen bis zum 21. Tag eine stabile Größe ausbildeten, die sich auch in Kontrollen nach vier Wochen und später unverändert zeigten (Fujiwara u. a., 2001; Cloft u. a., 1999; Ding u. a., 2006; Doerfler u. a., 2004a). Diese Tatsache ist für das Erzielen schlüssiger Ergebnisse von äußerster Wichtigkeit. Der Einsatz der Stents und Coils erfolgte für die vorliegende Arbeit daher frühestens 3 Wochen nach der Aneurysmainduktion, um ein weiteres Aneurysmawachstum auszuschließen und parallel eine Erholungszeit zwischen den beiden Operationen für die Tiere zu gewährleisten.

Wie die Tabelle 4.2 zeigt, sind die verwendeten Aneurysmen zum Teil sehr unterschiedlich in ihrer Größe, für die dieser Arbeit zugrunde liegenden Fragestellung jedoch in allen Fällen geeignet, da die Aneurysmen einen maximalen Quotienten aus Weite und Halsweite von 1,45 besitzen (Debrun u. a., 1998). Die Verwendung unterschiedlich großer Aneurysmen ist zudem von Vorteil, um das Verhalten des Stents bei der nachfolgenden Embolisation unter verschiedenen Bedingungen testen zu können. Zudem findet man bei den humanen, intrakraniellen Aneurysmen ebenfalls deutliche Variationen hinsichtlich ihrer Größe vor (Inagawa u. Hirano, 1990b).

Durch die Induktion des Aneurysmas im kurvigen Verlauf des Truncus brachiocephalicus findet sich eine ähnliche Hämodynamik, wie diese auch bei humanen intrakraniellen Aneurysmen vorgefunden wird (Altes u. a., 2000; Short u. a., 2001; Hoh u. a., 2004). Die Hämodynamik nimmt einen entscheidenden Einfluss auf den Verschluss, eine mögliche Rekanalisation und damit auf die Heilung.

Eine möglichst hohe Ähnlichkeit zwischen dem Gerinnungssystem des Menschen und dem des Versuchstieres ist für den Versuchsaufbau von entscheidender Bedeutung, da beim Einsatz thrombogener Stents eine suffiziente, medikamentöse Antikoagulation erfolgen muss (Benitez u. a., 2004; Wanke u. a., 2003b). Für diesen Versuch erhielten die Kaninchen, umgerechnet auf ihr Körpergewicht, eine dem Menschen entsprechende Versorgung mit Heparin (initial) sowie Aspirin (2 Tage praeinterventionell und bis zum Versuchsende). Die Medikamente wurden von den Tieren gut aufgenommen und vertragen. Bei einem der Tiere (Tier Nr. 2) scheint eine unzureichende Versorgung mit Aspirin vorgelegen zu haben, da das Tier nach zwei Tagen auf Grund eines Verschlusses der A. subclavia euthanasiert werden musste. Möglicherweise hat dieses Tier durch die Belastung der Operation in den darauf folgenden Stunden eine unzureichende Menge Trinkwasser, über das die Aspiringabe erfolgte, und damit eine zu geringe Dosis Aspirin aufgenommen.

Neben den physiologischen Einflüssen des Aneurysmamodels spielen auch die zellulären Reaktionen eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung neuer endovaskulärer Materialien. So zeigten Kallmes und Dai mit ihren Arbeitsgruppen, dass die histopathologische Situation eines mit Platinspiralen versorgten humanen Aneurysmas mit der eines Elastase-induzierten Aneurysmas beim Kaninchen vergleichbar ist (Kallmes u. a., 1999b; Dai u. a., 2005). Neben dem Embolisationsmaterial fanden sie in beiden Fällen eine weiche, maschen-

artige Gewebestruktur, die lediglich durch eine feine Membran vom arteriellen Blutstrom getrennt war. Im Gegensatz zum chirurgisch induzierten Aneurysma beim Schwein oder Hund, in denen man kollagenes Bindegewebe und glatte Muskelzellen fand und bei denen eine vergleichsweise kräftige Neointima den Aneurysmahals überzog, lag diese Situation weder beim Menschen noch beim Kaninchen vor. Auch unsere histologischen Ergebnisse bestätigen diese Erkenntnisse.

Das Elastase-induzierte Aneurysmamodell beim Kaninchen eignet sich daher in besonderem Maße für die Entwicklung neuer endovaskulärer Materialien und Methoden.

Zwar sind mittlerweile verschiedene Stents zur Behandlung intrakranieller Aneurysmen an spezifischen Lokalisationen oder mit schwierigen Konfigurationen auf dem Markt, die Entwicklung dieser befindet sich jedoch noch immer am Anfang (Fiorella u. a., 2004; Doerfler u. a., 2004b). So sind die bisher verfügbaren Stentsysteme auf Grund ihrer mangelnden Flexibilität, fehlenden selbstständigen Auffaltung und insbesondere der fehlenden Möglichkeit diese vollständig zu repositionieren, in der Weiterentwicklung.

Das kurvig verlaufenden, supraaortale, intrakranielle Gefäßnetz erfordert einen Stent, der wie Coils, eine hohe Flexibilität aufweist und möglichst durch einen Standardmikrokatheter zu seinem Zielgebiet vorgeschoben werden kann. Hier soll er den Aneurysmahals überspannen und den nachfolgend eingebrachten Coils als Widerlager dienen. Um dies zu erzielen, ist es notwendig, dass der Stent eine ausreichend hohe Radialkraft besitzt, um sich der Arterienwand bestmöglich anzupassen (Solymosi u. a., 2005). Die hohe Flexibilität eines Stents ist nicht alleine für die Navigation durch elongierte Gefäße erforderlich; er darf zudem zu keiner Streckung des Trägergefäßes führen. Diese oder aber auch eine zu hohe Radialkraft könnten zu Gefäßwandverletzungen mit Dissektionen und/oder Blutung führen. Eine zu hohe Radialkraft führt daher nicht nur zu einer möglichen Scherverletzung, sondern kann eine Wandkompression und daraus resultierende Hyperproliferation verursachen (Park u. a., 2005; Workman u. a., 2002).

Ein weiterer Anspruch an einen perfekten Stent liegt in der nur mäßigen Intimaprolieration, um eine hochgradige Stenosen und eine daraus resultierende Minderdurchblutung und einen Schlaganfall zu verhindern. Thromboembolische Ereignisse verursachen laut Park et al. die höchste Morbidität und Mortalität bei der endovaskulären Therapie intrakranieller Aneurysmen. Es ist daher von großer Wichtigkeit, diese Gefahr auch im Anschluss an die Intervention so gut wie möglich zu minimieren (Park u. a., 2005; Workman u. a., 2002). Auf Grund der bekannten Thrombogenität der Stents kann dies zum jetzigen Zeitpunkt nur über eine ausreichende antikoagulative Therapie erreicht werden (Benitez u. a., 2004; Wanke u. a., 2003b).

Um den Stent optimal positionieren zu können, kann es notwendig sein, ihn nach initialer Positionierung vollständig zu replatzieren. Die bisher auf dem Markt verfügbaren Stents erlauben eine maximale Entfaltung bis zu 75 % ihrer Gesamtlänge um danach wieder eingeholt und erneut platziert zu werden. Das verwendete Aneurysmamodell ermöglicht Repositionierungsversuche.

## 5.2 Das Kaninchen als Versuchstier

Neben den Vorteilen die das Elastase-induzierte Aneurysmamodell am Kaninchen für die Validierung neuer endovaskulärer Materialien und Methoden bietet, besitzt das Kaninchen als Versuchstier unter tiermedizinischen, wirtschaftlichen und umgangstechnischen Aspekten Vorzüge gegenüber anderen Tierarten.

Im Gegensatz zum Hund oder Schwein ist die Handhabung des Kaninchens wesentlich einfacher (Paddleford u. Erhardt, 1992). Zwar besitzen Hunde nach einer Eingewöhnungszeit einen deutlich größeren Bezug zum Menschen, auf Grund seiner Größe und seines Gewichtes lässt sich ein Kaninchen jedoch von einer einzelnen Person leicht aus dem Käfig nehmen, in den OP-Raum verbringen und auch ohne weitere Hilfe vorbereiten und auf dem OP-Tisch in Position legen. Bei einem Schwein, selbst bei einem Mini-Pig, würde man mit noch höheren Gewichten als beim Hund konfrontiert. Auch das Überwinden der Strecken zwischen den einzelnen Räumlichkeiten (OP, MRT und CT) ließe sich mit einem Hund oder Schwein kaum oder gar nicht alleine bewerkstelligen. Beim Hund müssen daneben die höheren Kosten, die durch den großen personellen Aufwand entstehen, beachtet werden. Daneben senkt die niedrigere Körpergröße des Kaninchens neben dem Platzbedarf auch die Futter-, Wasser- und Arzneimittelmengen und damit die Kosten. Das Kaninchen ist zudem im Anschaffungspreis um ein Vielfaches günstiger als ein Schwein oder ein Hund. Die zum Teil großen benötigten Tierzahlen für einige Versuchsreihen könnten zudem mit Schweinen und/oder Hunden nur schwierig und seitens des Tierschutzes nur eingeschränkt abgedeckt werden.

Betrachtet man die tiermedizinischen Aspekte, so stellt man fest, dass die Narkose beim Kaninchen einfach und erfolgreich durchgeführt werden kann. Die Verabreichung der Kurz-narkose als subkutane Injektion ist durch eine Person alleine möglich und verläuft verhältnismäßig schmerz- und stressarm für das Tier. Die weiteren notwendigen Maßnahmen (Einbringen der Braunüle, Anschließen an den Perfusor etc.) erfolgen erst während das Kaninchen schläft und damit ohne Stress und Schmerzen für und ohne Abwehrreaktionen durch das Tier. Zwar kann eine Kurznarkose auch beim Hund und Schwein relativ einfach verabreicht werden, insbesondere Schweine zeigen jedoch nicht selten aggressives Verhalten sobald sie sich bedrängt fühlen. Im weiteren Verlauf ist, sofern es sich um chronische Versuche handelt, beim Schwein und Hund eine Inhalationsnarkose sinnvoll oder zumindest eine künstliche Beatmung notwendig. Die Inhalationsnarkose ist zwar in der Regel kostengünstiger als die Verwendung von Propofol<sup>®</sup> als Injektionsnarkose, geht jedoch mit einem höheren apparativen Aufwand hinsichtlich des Versuchsaufbaus (Kleintiernarkosegerät) einher. Zudem ist es nicht möglich ein Narkosegerät mit in den MRT-Raum zu nehmen. Daneben erfordert der Einsatz des Narkosegerätes eine entsprechende Expertise und Erfahrung. Besteht keine Möglichkeit ein Kleintiernarkosegerät auszuleihen oder gemeinschaftlich mit anderen Arbeitsgruppen zu nutzen, so entstehen zudem um ein Vielfaches höhere Anschaffungskosten als dies bei einem Perfusor und einem Pulsoxymeter der Fall ist.

Das Kaninchen zeigt in der Versuchstierhaltung ein stabiles Immunsystem, verhältnismä-

fig wenig Erkrankungen und in der Regel eine schnelle Genesung und Wundheilung nach den operativen Eingriffen. Probleme treten selten mit dem Magen-Darmtrakt in Form von Haarballen, Verstopfungen oder übermäßigem Zahnwuchs, Spritzenabzessen als Reaktion auf die Baytril<sup>®</sup>-Injektionen oder mit an- oder aufgeknabberten Wundnähten auf. Diese Probleme sind in den meisten Fällen schnell und unkompliziert nach den allgemeingültigen tierärztlichen Standards behandelbar. Bei einer Naht, die erneut verschlossen werden muss, können längerfristige Komplikationen, die mit mehrfachen Nahtrevisionen und längerfristiger antibiotischer und analgetischer Versorgung einhergehen können, auftreten. Durch den Einsatz der beschriebenen Jäckchen (siehe Abbildung 3.10(d)) gab es im Rahmen dieser Arbeit keine derartigen Zwischenfälle. Nach der Intervention erhalten die Tiere einen Halskragen, um ein Anknabbern oder Belecken der Leistennaht zu verhindern. Auch bei diesen Nähten traten in diesem Versuch keine Probleme auf.

### 5.3 In-Vivo Validierung des Stents: Beantwortung der Fragen

Erfüllt der in dieser Arbeit evaluierte Stent die an ihn gestellten Anforderungen?

Im Rahmen der Fragestellung in Kapitel 2.1 wurden bestimmte Voraussetzungen an den optimalen Stent gestellt, die an dieser Stelle für das hier untersuchte Stentsystem beantwortet werden sollen.

#### **Ist der Stent flexibel und leicht durch die Gefäße navigierbar?**

Die Handhabung und Reibung des Stents während des Einsatzes im Katheter wurden bei allen 12 Tieren mit einer Note von sehr gut bis exzellent bewertet. Generell konnte man keinen signifikanten Unterschied bei den einzelnen verwendeten Stents beobachten.

Die geringgradig unterschiedliche Bewertung ist auf die von Tier zu Tier leicht abweichende Anatomie der Blutgefäße zurückzuführen. Der kurvige Verlauf der Gefäße, insbesondere im Bereich des Truncus brachiocephalicus führt zu unterschiedlichen Biegungen des Mikrokatheters, wodurch der Stent sich diesem mehr oder weniger anpassen muss. Diese Tatsache führt dementsprechend zu einer geringeren oder etwas höheren Reibung im Katheter. Bei keinem der Tier wurden jedoch Reibungskräfte, die zu einer Schädigung des Stents oder Verletzungen der Gefäße führen könnten, beobachtet.

Für den Einsatz des Stents wurden im Vorfeld in-vitro Versuche hinsichtlich des Mikrokatheters durchgeführt. Zwar ist der Stent im Gegensatz zu einigen Konkurrenzprodukten nicht mit dem Mikrokatheter verbunden, allerdings können zum jetzigen Zeitpunkt nicht alle allgemeingebräuchlichen Mikrokatheter, trotz gleicher Innenlumen, für die Stentplatzierung verwendet werden. Im Rahmen dieser Arbeit fand ausschließlich ein Rebar 18, 2F-Mikrokatheter (Dendron, Bochum, Deutschland/MTI, Irvine, Kalifornien, USA) Anwendung.

Die Positionierung des Stents im vorgesehenen Gefäßabschnitt, über dem Aneurysmahals,

war in allen Fällen ohne Schwierigkeiten möglich.

Bei der abschließenden Bewertung dieses Versuchsabschnitts muss jedoch beachtet werden, dass es sich bei dem experimentell induzierten Aneurysma um ein extrakranielles Aneurysma handelt. Die Katheterisierung erfolgt in diesem Fall zwar auch über einige kurvige Gefäßverläufe, diese sind jedoch nicht direkt mit den häufig noch stärker elongierten, intrakraniellen Gefäßen vergleichbar. Besonders der Karotissiphon beim Durchtritt der A. carotis interna durch die Schädelbasis oder die Atlasschleife im Verlauf der A. vertebralis stellen die eingesetzten Materialien hinsichtlich ihrer Flexibilität vor eine große Herausforderung, die mit der im Tiermodell vorliegenden Situation nicht direkt verglichen werden kann. Aus diesem Grund wurden im Vorfeld entsprechende in-vitro Tests durchgeführt, in denen die Flexibilität des Stents an Hand massiv elongierter in-vitro Gefäßmodelle erprobt wurden.

Daneben verhalten sich intrakranielle Gefäße auch hinsichtlich eines möglichen Spasmus empfindlicher als extrakranielle. Eine Aussage hinsichtlich dieser Gefahr kann daher durch diesen Versuchsaufbau nur unzureichend getroffen werden, im Verlauf der Intervention traten jedoch zumindest an den extrakraniellen Gefäßen keine Spasmen auf.

Die Dauer des Stentabsetzens (siehe auch Tabelle 4.5) zeigt eine minimale Zeitdauer von 5,8 min die für das Einführen des Stents in den und bis zum Herausziehen seines Führungsdrahtes aus dem Mikrokatheter benötigt wurde. Der Mittelwert lag bei 8,4 min mit einer Standardabweichung von 2,8 min. Während der Minimalwert eine sehr schnelle Intervention repräsentiert, würde sich der Mittelwert für den klinischen Einsatz gut eignen. Lediglich bei einem Tier traten geringfügige Schwierigkeiten beim Einführen des Stents in den Mikrokatheter auf und es waren 2 Repositionierungen notwendig, so dass eine Interventionsdauer von 16,2 min benötigt wurde. Die Interventionszeit sollte immer so kurz wie möglich sein, da eine Korrelation zwischen der Komplikationsrate und der Dauer der Intervention besteht. Daneben resultiert aus einer kürzeren Interventionszeit auch eine Verkürzung der Narkosedauer.

In den diesem Versuch zu Grunde liegenden Möglichkeiten stellte sich der Neurostent als flexibles und leicht navigierbares Implantat dar. Die in-vivo Situation beim Menschen wird jedoch auf Grund der genannten anatomischen Unterschiede der intra- und extrakraniellen Gefäße nicht 100 % repräsentiert und muss daher zumindest im Hinblick auf den kurvigen intrakraniellen Gefäßverlauf mit in-vitro Tests kombiniert werden.

### **Ist der Stent vollständig repositionierbar und auch nach einer kompletten Entfaltung wieder zu entfernen?**

Während der Stentfreisetzung präsentierte sich nicht nur der Mikrokatheter, sondern vor allen Dingen auch der Stent stabil in seiner Position. Dies ist eine Voraussetzung für das einwandfreie Platzieren des Stents, damit er seine zuvor festgelegte Lage beibehält.

Bei allen 12 Tieren wurde eine zuverlässige Entfaltung sowie ein erfolgreiches Wiedereinfahren und ein erneutes Ausfahren des Stents beobachtet. Der evaluierte Neurostent

zeichnet sich insbesondere durch seine Fähigkeit zur kompletten Repositionierung aus. Im Gegensatz zu anderen Neurostents erlaubt er dies auch nach vorangegangener vollständiger Entfaltung. Die bisher verfügbaren intrakraniellen Stents sind lediglich nach einer maximal 75%igen Entfaltung oder in manchen Fällen (ballonexpandierbare Stents) gar nicht repositionierbar.

Bei 4 der 12 Tiere erfolgte nach initialer suboptimaler Positionierung eine Repositionierung des Stents durch vollständiges Zurückziehen in den Mikrokatheter, entsprechende Veränderung der Lage und erneutes Entfalten des Stents. Auch in diesen Fällen wurde eine erfolgreiche 2. Entfaltung beobachtet. Die Bewertung dieses Vorgangs wurde bei allen Tieren mit den Noten 4 und 5 vorgenommen. Die geringfügigen Qualitätsunterschiede resultieren erneut aus den anatomischen Gegebenheiten und dem damit einhergehenden unterschiedlichen Gefäßverlauf.

Auch die endgültige Stentposition ist nicht bei allen Tieren zentral über dem Aneurysmahals. Bei der Positionierung wurde beachtet, dass der Stent den Aneurysmahals sicher überdeckte und sich dabei trotzdem den anatomischen Gegebenheiten bestmöglich anpasste. Wichtig ist, dass der Stent stabil in seiner Position verbleibt, eine Coilprotrusion verhindert und nach Möglichkeit den Blutstrom so modelliert, dass eine Coilkompaktierung verhindert wird.

Eine sichere Entfaltung, erfolgreiche Repositionierung und die Möglichkeit den Stent nach erfolgter Positionierung wieder vollständig aus dem Gefäßsystem zu entfernen, zeichnen den Stent gegenüber seinen Konkurrenzprodukten aus.

Die Tatsache, dass der Stent nach seiner Entfaltung wieder komplett aus dem Gefäßsystem zu entfernen ist, eröffnet zudem die Möglichkeit den Stent während einer Coilembolisation eines Aneurysmas temporär anstatt eines Ballons einzusetzen. Im Gegensatz zum Ballon wäre das Trägergefäß während der Intervention somit dauerhaft durchflossen.

### **Ist der Stent elektrolytisch sicher von seinem Führungsdraht abzulösen?**

Schlussendlich war das Ablösen des Stents in allen 12 Fällen erfolgreich, stellte jedoch einen großen Nachteil des getesteten Stentsystems dar. Zwar wurden durch die mehrfachen Ablöseversuche weder am umgebenden perianeurysmalen Gewebe Verletzungen, noch am Stent selber Defekte verursacht, dennoch sind mehrfache Ablöseversuche ungünstig. Ein sicheres Ablösen des Stents ist notwendig, um die Dauer der Intervention und damit die Komplikationsrate so gering wie möglich zu halten. In Notfällen, zum Beispiel bei einem akut rupturierenden Aneurysma, muss eine umgehende Versorgung des Gefäßes erfolgen können.

Lediglich bei 2 der 12 Tiere ließ sich der Stent nach nur einem einzigen Ablöseimpuls erfolgreich von seinem Führungsdraht trennen. Bei 3 der 12 Tiere waren 2 oder 3 Ablöseversuche notwendig, bei den restlichen 7 Tieren wurden sogar 4 oder mehr (maximal 9) Versuche bei einem Tier benötigt (siehe Tabelle 4.5).

Allerdings war die Gesamtablösezeit, die ebenfalls in Tabelle 4.5 abzulesen ist, in 11 von

12 Fällen exzellent. Lediglich bei einem Tier wurden 119 Sekunden zum Ablösen benötigt. Die maximale Zeit für den elektrolytischen Ablösevorgang des Stents sollte laut Hersteller 2 Minuten nicht übersteigen. Dieser Anspruch wurde bei allen 12 Tieren erfüllt.

Ein erfolgreiches, sicheres Ablösen des Stents konnte lediglich bei 2 der 12 Tiere beobachtet werden. Bei den restlichen Tieren war der Stent nicht sicher elektrolytisch ablösbar. Daneben waren mechanische Manipulationen am Führungsdraht bei 5 der 10 Tiere notwendig um den Stent endgültig abzulösen. Da keine Verletzungen oder Stentdefekte, auch nicht an dessen Führungsdraht, verursacht wurden, bleibt der Vorteil der elektrolytischen Ablösung dieses Stents gegenüber anderen Ablösesystemen trotzdem bestehen.

Ein Vorteil dieser Ablösemethode liegt darin, dass eine Überdehnung der Gefäßwand wie diese beispielsweise bei einem ballonexpandierbaren Stent verursacht werden kann, durch die selbstständige Entfaltung und die elektrolytische Ablösung verhindert wird. Ausserdem ist diese Ablösemethode nicht mit weiteren Manipulationen am Führungsdraht oder dem Stent selbst verbunden, so dass eine Dislokation verhindert wird.

Dennoch muss der Stent für den klinischen Alltag nicht nur in einer akzeptablen Zeit, sondern auch mit einem einzigen Ablöseimpuls sicher abgelöst werden können. Seitens des Entwicklerteams ist daher im Hinblick auf diese Ergebnisse eine Aufbereitung des Problems notwendig.

In dem vorliegenden tierexperimentellen Versuchsaufbau konnte die Ursache für das unzureichende Ablöseverhalten des Stents nicht geklärt werden. Denkbar wären Modifikationen an der Ablösestelle oder auch an dem Ablösegerät. Ergebnisse über vorausgegangene in-vitro Versuche liegen uns keine vor.

### **Besitzt der Stent ausreichend enge Stentmaschen, um eine Protrusion der in das Aneurysma eingebrachten Coils zu verhindern und dabei gleichzeitig eine gute Passierbarkeit für den Mikrokatheter für das nachfolgende Coiling?**

Der Stent zeichnet sich durch ein zweckmäßiges Design aus. Die Maschenweite der hier eingesetzten Stents war in allen zwölf Fällen groß genug um eine sichere Platzierung des Mikrokatheters im Aneurysmalumen vorzunehmen.

Bei zwei der zwölf Tiere, Nr. 5 (siehe Abbildung 4.13(b)) und Nr. 11 (siehe Abbildung 4.19(b)), ragte jeweils eine Coil in das Trägergefäß hinein. Auch bei retrospektiver Betrachtung der DSA Bilder fiel das dritte Tier (Tier Nr. 1), bei dem laut Histologie ebenfalls eine Coilprotrusion vorlag, nicht durch Coilschlingen im Gefäßlumen auf. Hier stellt sich wie bei den Stentbrüchen die Frage, zu welchem Zeitpunkt und aus welchem Grund die Protrusion erfolgte. Eine Klärung ist rückblickend nicht mehr möglich.

Die Coilprotrusionen bei diesen beiden Aneurysmen wurden nicht durch eine zu große Maschenweite des Stents, sondern durch ein Stretchen der Coils hervorgerufen. Unter dem Stretchen versteht man ein fälschliches in die Länge ziehen einer Coil, die dadurch ihre Stabilität und ihre Führbarkeit verliert. Bei dem einen Tier kam es zu einer anwenderverursachten Verschiebung des Mikrokatheters, so dass die letzte Coilschlinge aus dem

Aneurysma in das Trägergefäß herausgezogen wurde und nicht wieder repositioniert werden konnte. Im zweiten Fall war die Coil fälschlicherweise noch nicht vollständig von ihrem Führungsdraht abgelöst und wurde so beim Herausziehen des Führungsdrahtes gestreckt und so durch die Stentmaschen in das Trägergefäß gezogen.

Die eingesetzten Stents eigneten sich in allen zwölf Fällen bedingungslos für die Sondierung mit dem Mikrokatheter und die anschließende Aneurysmaembolisation mit Coils. Der Mikrokatheter konnte die Stentmaschen in allen Fällen komplikationslos passieren und es traten keine Coilprotrusionen auf Grund einer zu großen Maschenweite oder eines unzureichenden Verschlusses des Aneurysmahalses auf.

Durch die Lasertechnik, mit der der Stent aus einem Nitinolröhrchen herausgeschnitten wird, besteht jedoch auch die Möglichkeit, die Maschenweite oder die Strebendicke des Stents spezifischen Lokalisationen oder Aneurysmakonfigurationen anzupassen. Es sind somit vielfältige Modifikationen hinsichtlich des Designs und der Größe des Stents denkbar, wobei seine Flexibilität in jedem Fall erhalten bleiben muss.

### **Besitz der Stent ausreichende Radialkräfte, um der Gefäßwand sicher anzuliegen?**

Auf Grund seines offenen Designs sowie der selbstständigen Entfaltung passten sich alle zwölf verwendeten Stents optimal der Gefäßwand an.

Diese Erkenntnis konnte man sowohl aus den DSA-Bildern, als auch aus der nachfolgenden Sondierung und Embolisation des Aneurysmas gewinnen. In der DSA wurden keine Migrationen des Stents während der nachfolgenden Intervention beobachtet. Auch die fehlende Coilprotrusion spricht für eine perfekte Anpassung des Stents an die Gefäßwand. Eine Lücke am Übergang vom Aneurysmahals zum Trägergefäß würde mit einer hohen Wahrscheinlichkeit zu einer Coilverlagerung in die A. subclavia und des Mikrokatheters entlang der Wand am Stent vorbei führen.

Das offene Design des Stents und die Möglichkeit sich in seiner longitudinalen Ausrichtung überlappen zu können, verhindert auf der anderen Seite eine Überdehnung der Gefäßwand auf Grund eines überschätzten Gefäßdurchmessers und damit eines zu groß gewählten Stents. Eine Aufweitung des Gefäßlumens wäre ebenfalls in der DSA sichtbar gewesen, lag jedoch nicht vor.

Die Histologie bestätigt diese Ergebnisse. Lediglich in einem Fall (Tier Nr. 8, Abbildung 4.34(a)) liegen durch den Stent verursacht eine mäßige Wandkompression und eine fokale Zerstörung der Wandarchitektur vor. Bei allen anderen Präparaten beobachtet man maximal eine moderate Wandkomprimierung. Derartige Wandveränderungen sind lediglich in den histologischen Bildern erkennbar.

Die Radialkräfte des Stents reichen aus, um das Coilpaket sicher im Aneurysma zu halten, ohne dass eine Verschiebung des Stents selbst oder eine Stentkomprimierung durch das Coilpaket verursacht wird. Auf der anderen Seite sind die Radialkräfte gering genug, um die erforderliche Flexibilität des Stents zu erhalten und zu keiner nennenswerten Wand-

kompression des Trägergefäßes zu führen.

Dies wird auch durch die Daten, die aus Tabelle 4.7 hervorgehen, deutlich. Lediglich bei einem Tier (Tier Nr. 3) verursachte der Stent eine Gefäßverformung, die als adäquat (Note 2) bezeichnet wurde und mit einer Veränderung des Gefäßwinkels von 69° einherging. Bei allen anderen Tieren wurde eine Benotung mit 4 oder sogar 5 vorgenommen. Die Winkeländerungen betragen in diesen Fällen zwischen 0° und maximal 21°. Zudem lag generell eine „Harmonisierung“ des Gefäßverlaufes vor. In keinem Fall wurden steilere Winkel oder aber Knicke im Verlauf des Stents sowie proximal oder distal von diesem beobachtet.

### **Liegt der Stent während der Embolisation des Aneurysmas stabil im Gefäß?**

Nach dem Ablösen des Stents von seinem Führungsdraht und dessen Entfernung aus dem Mikrokatheter, kann dieser direkt für die Sondierung des Aneurysmas und die nachfolgende Embolisation verwendet werden. Diese Möglichkeit stellt einen weiteren Vorteil des Stents gegenüber seinen Konkurrenzprodukten dar. Die fehlende Sondierung mit einem neuen Mikrokatheter reduziert die Manipulation an den Gefäßen, senkt die Interventionszeit und die damit einhergehende Komplikationsrate.

Sowohl bei der Sondierung, also auch während des Coilings kam es weder temporär, noch abschließend zu einer Veränderung der Stentposition. Eine stabile Position des Stents ist von großer Wichtigkeit, da der Stent nachdem er von seinem Führungsdraht abgelöst wurde, nicht mehr neu positioniert werden kann. Zudem dürfen keine Verschiebungen des Stents auftreten, um eine Coilprotrusion zu verhindern.

Eine Verschiebung des Stents und die dadurch entstehende Lücke zwischen dem Aneurysma und dem Lumen des Trägergefäßes könnte eine Ursache für eine Coilprotrusion sein. Andererseits könnte ein sich bewegendes Stent zu einer Migration des Mikrokatheters und daraus resultierend zu einer Coilprotrusion durch die Stentmaschen führen. Beide Situationen traten während der Interventionen nicht ein. Die Coilprotrusionen bei den Tieren Nummer 5 und 11 wurden keinesfalls durch eine Stentmigration, sondern durch die bereits dargestellten Ursachen, hervorgerufen. Der Stent könnte zudem selbst dislozieren und abgeschwemmt werden und so beispielsweise mit fatalen thrombembolischen Folgen in den Aortenbogen gelangen.

Bezugnehmend auf die vorangegangene Frage kann festgestellt werden, dass der Stent auch während der Intervention ausreichend hohe Radialkräfte besitzt, um stabil im Gefäß zu liegen.

### **Ist der Stent während seiner Implantation, der Embolisation und in den Verlaufskontrollen in der Durchleuchtung ausreichend sichtbar?**

Während der Implantation des Stents und der nachfolgenden Embolisation sind die Stentmarker in der DSA deutlich sichtbar. Die Abbildung 3.16 zeigen zudem, dass die Marker auch im Katheter deutlich sichtbar sind.

Der Stent selber, beziehungsweise seine Maschen, sind selbst bei der höchsten Durchleuch-

tungsqualität in der DSA nur undeutlich zu erkennen.

Die gute Sichtbarkeit der Stentmarker ermöglicht jedoch eine genaue Positionierung oder Repositionierung des Stents über dem Aneurysmahals. Eine Aussage hinsichtlich der Verteilung der Stentlumen oder der Stentfreiräume im Bereich des Aneurysmas ist nicht möglich. Dies beeinflusst die Sondierung allerdings nicht, da man „entlang“ des Stents im Projektionsverfahren DSA ohnehin nicht selektiv sondieren könnte.

Die Sichtbarkeit des Stents und seiner röntgendichten Marker in der DSA verändert sich im Verlauf des Versuches nicht.

Unter der Sichtbarkeit des Stents in den Schnittbildverfahren CT und MRT versteht man nicht die direkte visuelle Sichtbarkeit. Weder die Stentmaschen, noch die Marker sind in diesen beiden Verfahren augenscheinlich sichtbar. Die TOF-MRA und die KM-MRA zeigen methodentypische Metallartefakte, die die Sichtbarkeit des Stents stören, jedoch die Beurteilung proximal und distal von diesem durch eine regelrechte Kontrastierung des Trägergefäßes zulassen.

In diesen Verfahren kann man daher lediglich eine Beurteilung der Stentposition und des Flusses im Stentlumen durch die Zusammenschau aller angefertigten Sequenzen und der entsprechenden Rekonstruktionen vornehmen. Generell kann man jedoch eine Überbewertung der Größenverhältnisse wie beispielsweise bei den Gefäßdurchmessern (siehe Tabellen 4.10 und 4.11) beobachten. Eine Bewertung in absoluten Zahlen sollte daher insbesondere durch die Artefaktbildung nicht erfolgen.

Der Restestrom, eine mögliche Rekanalisation und ob der Stent frei durchfließen ist oder eine Stenose vorliegt, lässt sich jedoch in den Rekonstruktionen (siehe Abbildungen in den Kapiteln 4.15 und 4.16 ) einwandfrei beurteilen.

Die DSA gilt daher weiterhin, auch im klinischen Alltag, als Goldstandard (Struffert u. Reith, 2002).

### **Bleibt der Stent über den Untersuchungszeitraum stabil in Bezug auf Lage und Konfiguration?**

Die unterschiedlichen Werte der Tabelle 4.6 zeigen, dass eine minimale Verschiebung des Stents innerhalb der drei Monaten vorgelegen haben muss. Daneben geht aus der Tabelle jedoch auch hervor, dass das Verhältnis vom proximalen zum distalen Stentüberstand nahezu gleich geblieben ist. Die visuelle Betrachtung der Stentposition ergab eine Übereinstimmung der Lage nach drei Monaten. Auf Grund dessen kann man davon ausgehen, dass die Abweichungen durch verschiedene Faktoren zustande kamen.

Messungenauigkeit durch die Verwendung einer externen Skala und die anschließende Kalibrierung im System.

Um Größenabmessungen in der DSA vornehmen zu können, ist die Verwendung einer externen Messskala notwendig. Diese röntgendichte Skala wird unter das Tier gelegt und erscheint auf den angefertigten Bildern. Für eine Ausmessung bestimmter Längen oder

Durchmesser muss das Messwerkzeug des Systems nun zunächst an Hand dieser Skala manuell kalibriert werden. Bei dieser Kalibrierung sowie bei der nachfolgenden Messung können anwenderbedingte Fehler auftreten. Um diesen Fehler so gering wie möglich zu halten, wird das Bild um ein mehrfaches vergrößert und dadurch ein visueller Fehler bei der Messung möglichst minimiert.

Veränderte Projektion während der beiden DSA-Serien.

Trotz des Versuchs die Tiere standardisiert zu lagern, können die angefertigten Serien je nach Lagerung des Tieres und bestmöglicher Ausrichtung der Strahlenquelle für die Darstellung des zu untersuchenden Bereiches unterschiedliche Projektionen aufweisen. Durch die unterschiedlichen Projektionen können ebenfalls Messfehler hervorgerufen.

Der Vergleich der DSA-Bilder, die Berechnung des Verhältnisses vom proximalen zum distalen Stentüberstand sowie die histologischen Daten führen zu dem Schluss, dass sich der Stent über den gesamten Untersuchungszeitraum stabil in seiner Lage verhalten hat.

Vergleicht man die Längenangabe der verwendeten Stents mit der Stentlänge die aus dem Aneurysmahals und den proximalen und distalen Überständen resultiert, stimmen diese nicht überein. Wie aus der Abbildung 3.2 hervorgeht, sieht man, dass der Stent durch zwei Längen gekennzeichnet ist. Der eigentliche Stentbereich umfasst lediglich 10 mm, wobei die Gesamtstentlänge von proximalem zum distalen Marker 20 mm beträgt. Da die Messung ausgehend von diesen Markern erfolgt, ergeben sich Gesamtlängen bei der Messung in der DSA zwischen 19,4 mm und 25,7 mm. Neben der Addition der Werte: proximaler Stentüberstand, distaler Stentüberstand und Aneurysmahalsweite muss zudem die Längen Anpassung des Stents durch die Adaptation an das Gefäßlumen beachtet werden.

Trotz histologisch sichtbarer Stentbrüche, konnte keine Veränderung der Konfiguration des Stents in einer der bildgebenden Modalitäten beobachtet werden.

### **Ist der Stent über den gesamten Untersuchungszeitraum frei durchflossen?**

Sowohl in der DSA, als auch in den beiden Schnittbildverfahren CT und MRT zeigt sich der Stent initial und nach drei Monaten frei durchflossen.

In der DSA kann der Fluss direkt, über die Kontrastmittelapplikation, im Stentlumen beobachtet werden. Im Gegensatz dazu kann das Stentlumen sowohl in der MRT, als auch in der CT auf Grund der hochgradigen Signalauslöschung nicht direkt beurteilt werden. Das Flusssignal proximal und distal des Stents lässt jedoch Rückschlüsse darauf zu, ob der Stent frei durchflossen ist. Sowohl in der MRA als auch in der CTA war der Gefäßverlauf des Trägergefäßes zu sehen. In der Rekonstruktion der MRT-Bilder konnte daneben ein Flusssignal im Bereich des Stents beobachtet werden.

Die Ausbildung einer Stenose im Stentlumen durch Intimaproliferation sowie die möglicherweise resultierende Hirnminderdurchblutung stellen eine Gefahr intrakranieller Stentimplantationen dar (Park u. a., 2005; Richter u. a., 1999).

Die durch den Hersteller des Prototyps geforderte maximale Stenoserate von 0,50 mm in-

nerhalb des Beobachtungszeitraums wurde nur bei zwei Tieren (Nr. 3 und Nr. 6) proximal des Aneurysmahalses um 0,20 mm überschritten. Die Mittelwerte lagen mit 0,28 mm proximal bzw. 0,30 mm distal jedoch innerhalb des erwünschten Ziels. Zudem traten auch bei den beiden Tieren mit einer Stenose  $>0,50$  mm keine Komplikationen hinsichtlich des Flussverhaltens im Stent auf.

Neben den Rückschlüssen, die die bildgebenden Verfahren zulassen, kann man zudem auch von der klinischen Situation des Tieres auf einen möglichen Verschluss des Armgefäßes schließen. Ein nicht frei durchflossener Stent hätte demnach zu einem Verschluss der A. subclavia, der Hauptarterie, die den Arm versorgt, und damit zu einer Lähmung des rechten Vorderbeins geführt. Tier Nr. 2 musste auf Grund dieser Komplikationen zwei Tage nach der Intervention getötet werden. In der Sektion konnte man einen Thrombus im Stent als Ursaches des Verschlusses der A. subclavia sehen.

Bei keinem der anderen Tiere wurden ähnliche Beobachtungen gemacht.

Auch in der Histologie wurden weder eine Thrombosierung noch eine übermäßige Hyperproliferation, die eine deutlich verminderte Flussleistung im Stent zur Folge gehabt hätten, festgestellt. Lediglich bei einem Tier (Tier Nr. 4) wurde eine geringe Lumeneinengung, allerdings ohne klinisches Korrelat, beobachtet. Auch in der DSA zeigte sich lediglich eine Stenose des proximalen Gefäßdurchmesser von 0,30 mm und des distalen von 0,50 mm.

### **Ist eine Verlaufsuntersuchung durch minimal-invasive Bildgebungen wie CT und MRT möglich?**

Die minimal-invasiven Bildgebungen CT und MRT erlauben eine Verlaufskontrolle der Stentimplantation. Allerdings darf man bei den Schnittbildverfahren nicht von einer Sichtbarkeit des Stents ausgehen, wie diese in der DSA gegeben ist. Erst die Zusammenschau der einzelnen Sequenzen und die Anfertigung von 3D-Rekonstruktionen lässt eine genauere Beurteilung des Stents und Coilpaketes zu. In beiden Verfahren verursachen der Stent und auch die Coils hochgradige Aufhärtungsartefakte, die zu Auslöschungen in dem zu betrachtenden Bereich führen.

In der CTA sieht man insbesondere in den Rekonstruktionen deutlich die Stentmarker, sowie das Coilpaket. Aussagen über die Stentposition und den Verschluss des Aneurysmas beziehungsweise eine mögliche Rekanalisation können getroffen werden und das durchflossene Lumen im Stent lässt sich ausreichend beurteilen.

In der MRT findet man deutliche Stentauslöschungen vor, die in der TOF-MRA zudem deutlicher ausgeprägt sind als in der KM-MRA. Rückschlüsse auf ein frei durchflossenes Lumen des Trägergefäßes sind daher lediglich durch die Beurteilung des Blutflusses proximal und distal des Stents möglich. Bei allen Tieren findet man sowohl proximal als auch distal des Stents einen deutlichen Blutfluss in der A. subclavia vor, so dass man davon ausgehen kann, dass der Stent frei durchflossen ist und keine nennenswerte Stenose vorliegt. Eine definitive Aussage zu Intimaproliferationen oder Thromben im Stentlumen lässt die MRT jedoch nicht zu.

Hochaufgelöste 3D-TOF Sequenzen erlauben zwar eine verlässliche Verlaufskontrolle der mit Coils embolisierten Aneurysmen, können den Goldstandard der DSA jedoch zum heutigen Zeitpunkt noch nicht vollständig ersetzen (Struffert u. Reith, 2002).

Andere Arbeiten haben bereits die zuverlässige Beurteilung der experimentellen Aneurysmen mittels i.v. DSA, CTA und MRA gezeigt. Daher wurde eine erneute Beurteilung der Vergleichbarkeit der drei bildgebenden Verfahren im Zusammenhang mit dieser Arbeit nicht untersucht. Die CT und die MRT wurden lediglich in der Abschlusskontrolle, jedoch nicht initial durchgeführt. Auf eine initiale CT und MRT Bildgebung wurde verzichtet, da primär die Handhabung des Stents und dessen in-vivo Verlaufskontrolle nach drei Monaten untersucht werden sollte. Eine solche Kontrolle hätte allenfalls Informationen zu den Gefäßverhältnissen gegeben. Diese wäre jedoch mit dem Risiko einer relativ langen Narkosezeit geschehen, ohne für die Fragestellung relevante Informationen zu liefern. Für die Beurteilung der endovaskulären Therapie ist die i.a. DSA weiterhin der Goldstandard. Wichtig war eine genaue Untersuchung der endovaskulären Anwendung des neuen Stentmodells sowie dessen bildmorphologischen und histologischen Aufarbeitungen nach drei Monaten. Auch im klinischen Einsatz am Patienten würde ohne den Verdacht auf eventuelle Komplikationen, wie zum Beispiel einen Gefäßverschluss, keine initiale Kontrolle angefertigt. Insbesondere im CT muss hier auch die Strahlenbelastung beachtet werden. Im Normalfall werden Patienten nach einer Stentimplantation nur mittels Doppler-Sonographie verlaufskontrolliert.

### **Besteht eine Biokompatibilität des Stents mit der Gefäßwand und dem umgebenden Gewebe?**

Wie aus den histologischen Daten hervorgeht, besitzt der Stent eine hohe Biokompatibilität zu dem umgebenden Gewebe. Bei allen Tieren hat sich fibröse Neointima über den Stentmaschen entlang der Intimaoberfläche der Arterie ausgebildet.

Lediglich bei einem der Tiere führte eine Stentmasche, vorrausichtlich nach ihrem Bruch, zu einer Perforation der Gefäßwand die jedoch ohne Blutungen oder signifikante Entzündungserscheinungen einherging. Bei einem weiteren Tier traten mäßige Wandkompressionen und eine fokale Zerstörung der Wandarchitektur durch den Stent auf. Bei den übrigen 8 Präparaten lagen höchstens moderate Wandkompressionen vor.

Bei keinem der Gefäße fand man signifikante Entzündungen in der Arterienwand oder dem Aneurysma.

Wechselseitige Reaktionen zwischen dem Stent und den Coils wurde nicht beobachtet.

Auch die MRT zeigte keine Umgebungsreaktionen, bei keinem der Gefäße fand man signifikante Entzündungen in der Arterienwand oder dem Aneurysma vor.

In der CT ist eine Beurteilung auf Grund der Aufhärtungsartefakte nicht möglich. Auch die DSA lässt keine Beurteilung von Gewebereaktionen zu.

## 5.4 Weitere relevante Fragen

### **Gibt es einen Halsrest im Aneurysma? Ist der Verschluss klinisch initial und nach drei Monaten akzeptabel?**

Der Verschluss eines Aneurysmas wird ab einer Verschlussqualität von 95 % als komplett, darunter als inkomplett bezeichnet.

Lediglich bei einem der Tiere lag initial ein inkompletter Aneurysmaverschluss vor (Tier Nr. 2). Da das Tier vor Versuchsende getötet werden musste, liegen keine Ergebnisse vor, ob der Restestrom durch eine Thrombusbildung reduziert oder durch Coilkompaktierung vergrößert worden wäre.

Bei drei weiteren Tieren lag ein initialer Verschluss von 95-99 % vor. Bei allen drei Tieren wurde weder eine Verschlechterung noch eine Verbesserung des Aneurysmaverschlusses im Verlauf des Untersuchungszeitraumes beobachtet.

In 11 Fällen lag ein Verschluss vor, der klinisch sowohl initial als auch in der Nachkontrolle als sehr gut bezeichnet werden konnte. Lediglich bei Tier Nr. 2 wäre der Verschluss unter klinischen Gesichtspunkten nur akzeptabel gewesen.

Eine Rekanalisierung lag bei keinem der Tiere vor.

Die Ausbildung einer Neointima über dem Aneurysmahals führt zu einem zusätzlichen Verschluss des Aneurysmas. Das Ziel ist eine komplette Thrombosierung des Aneurysmas, eine Abdichtung der Basis mit Neointima und die Wiederherstellung der normalen Gefäßwand. Bei den Tieren, bei denen initial kein 100 % Verschluss vorlag, zeigte sich auch in der Abschlusskontrolle ein unveränderter Restestrom. Daraus kann man auch in der DSA schliessen, dass die Neointima den Aneurysmahals bisher noch nicht vollständig abgedichtet hat. Die ausgebildete Neointima war jedoch teilweise noch nicht komplett und daher nicht in der Lage das Aneurysma vollständig vom Blutstrom zu trennen. Da sich bei den übrigen Tieren keine Rekanalisation fand, ist von einer basalen Abdichtung durch Neointima auszugehen, was die Histologie bestätigte.

Der Stent diente dem Coilpaket als Widerlager und verhinderte, ausser bei drei Tieren, wie erwartet eine Coilkompaktierung und eine späte Coilprotrusion.

### **Besteht ein Zusammenhang zwischen dem Aneurysmavolumen und der Gesamtcoillänge?**

Die Tabelle 4.8 und die Abbildung 4.7 verdeutlichen den Zusammenhang zwischen dem Aneurysmavolumen und der verwendeten Gesamtcoillänge. Je größer das Aneurysma beziehungsweise sein Volumen ist, desto länger ist die Gesamtcoillänge mit der ein Aneurysma embolisiert werden muss.

Hierbei muss jedoch beachtet werden, dass es sich bei einem Aneurysma um einen unregelmäßigen Körper handelt, in dieser Arbeit jedoch zur Annäherung lediglich das Volumen

eines Ellipsoids berechnet wurde. Ein halbes Ellipsoid, definiert durch die maximalen Aneurysmaausdehnungen der Höhe und Halsweite, kommt dem Volumen des Aneurysmas am Nächsten und bietet die Möglichkeit einen Zusammenhang zu untersuchen.

Bei den beiden Tieren (Nr. 4 und 8) bei denen die Aneurysma-Weite größer als die Halsweite ist, liefert diese Berechnung unscharfe Ergebnisse und führt zu Ausreißern.

## 5.5 Stentbrüche

Die radiographischen Aufnahmen (Abbildungen 4.31 und 4.32) zeigen beispielhaft die Stentbrüche, die bei allen Präparaten vorliegen. Da diese in den angefertigten MRT-, CT- und DSA-Bildern nicht zu erkennen sind, stellt sich die Frage wann, warum und wie diese entstanden sind. Zunächst kann man feststellen, dass hinsichtlich der Lokalisation keine Regelmäßigkeit zu beobachten ist.

Bei den verschiedenen Präparaten sind diese Brüche sowohl am proximalen, wie auch am distalen Stentende, in der Mitte des Stents und einerseits als Einzelbrüche, andererseits jedoch auch in Form von Mehrfachbrüchen zu verzeichnen. Dies lässt erkennen, dass der Stent keine besonders fragile Stelle aufweist.

Vergleicht man die Lokalisation, in die der Stent im Rahmen dieser Studie eingesetzt worden ist, mit der für die Stents bestimmt sind, so stellt man fest, dass diese hinsichtlich der Beweglichkeit nicht übereinstimmen. Während es in den intrakraniellen Gefäßen nahezu zu keiner Gefäßbewegung in Form von Streckung, Dehnung oder Drehung kommt, so ist der Stent besonders im Bereich der A. subclavia großen Bewegungsänderungen der Arterie durch Armbewegungen ausgesetzt.

Zusätzlich befindet sich der Stent beim Einsatz im Rahmen des experimentellen Aneurysmas in der Nähe knöcherner Strukturen (1. Rippe, Clavicula, Schultergelenk), die zu einer Materialschädigung durch Reibung führen könnten. Derartige Belastungen treten beim intrakraniellen Einsatz höchstens bei der Verwendung des Stents an der Schädelbasis auf, entfallen ansonsten jedoch. Auf der anderen Seite ist davon auszugehen, dass die Stents in den in-vitro Versuchen entsprechenden Belastungsproben unterzogen worden sind, die eine Materialermüdung bei Bewegung oder Reibung an knöchernen Strukturen aufgedeckt hätten.

Hinsichtlich des Zeitpunktes, an dem die Stents gebrochen sein könnten, müssen drei Möglichkeiten in Betracht gezogen werden. Einerseits kann man von einem Bruch im Tier, entweder bereits während einer frühen, oder aber während einer späten Phase, andererseits von einem Bruch ausserhalb des Tieres während der Präparation oder der histologischen Aufarbeitung ausgehen.

Die Tatsache, dass ausser bei Tier Nr. 1, bei dem in der Histologie eine Perforation der Gefäßwand beobachtet werden konnte, bei keinem der Tiere eine Wandverletzung und/oder Blutung auftrat, spricht gegen eine frühzeitige Materialermüdung. Selbst bei Tier Nr. 1

fand man neben der Perforation keine Blutung. Dies lässt den Rückschluss zu, dass der Stent die Gefäßwand auch hier erst zu einem späteren Zeitpunkt, nach der Ausbildung von Neointima oder sogar nach der Präparation durchstoßen hat.

Frühe thrombembolische Ereignisse traten lediglich bei Tier Nr. 2, das zwei Tage nach der Intervention auf Grund eines Verschlusses der A. subclavia getötet werden musste, auf. Auch hier wurde bei der Sektion keine Verletzung der Gefäßwand durch den Stent, sondern die Bildung eines freien Thrombus, vorgefunden.

Daneben spricht auch die Tatsache, dass in keiner der bildgebenden Verfahren Stentbrüche zu sehen waren, gegen eine frühzeitige Materialermüdung. Auch retrospektiv, bei genauester Betrachtung der gewonnenen Bilddaten sind diese nicht zu finden.

Die histologischen Ergebnisse deuten daneben auf keinerlei Verletzungen der Intima hin.

Auch im Hinblick auf eine Materialermüdung zu einem späten Zeitpunkt sprechen die bildgebenden Methoden MRT, CT und DSA, der fehlende Nachweis einer akuten oder späten histologisch nachweisbaren Blutung sowie fehlende thrombembolische Ereignisse dagegen. Die Neointima ist lediglich bei einem der Tiere verletzt. Sofern die Stentbrüche generell zu einem späten Zeitpunkt aufgetreten wären, hätte man Veränderungen, an der Neointima, die die Stentmaschen bereits zum Großteil umgeben hat, bei allen, oder zumindest einem Großteil der Tiere vorfinden müssen. Andererseits könnten die Brüche so spät oder aber wahrscheinlicher nach der Entnahme der Präparate aufgetreten sein, so dass durch die erfolgte feste bindegewebige Einbettung des Stents keine Verletzungen durch die gebrochenen Stentmaschen mehr aufgetreten sind.

Sofern die Stents während der Lebenszeit der Tiere gebrochen und erst im Verlauf der Zeit eingebettet worden wären, hätte man sicherlich Streben, die ins Lumen oder aber nach aussen stoßen, vorfinden müssen. Dies ist laut histologischen Ergebnissen nicht der Fall.

Fasst man die vorliegenden Ergebnisse zusammen, so traten die Stentveränderungen gegen Ende des Versuches, oder aber mit hoher Wahrscheinlichkeit im Verlauf der Präparationen auf. Da die Stentbrüche bereits auf den radiographischen Aufnahmen zu sehen sind, müssen die Defekte bereits vor der histologischen Präparation vorgelegen haben. Sollten diese nicht im Tier entstanden sein, so müssen sie durch die Entnahme des Gefäßabschnitts, während des Transportes oder aber bei der Entnahme des Präparates aus dem Aufbewahrungsgefäß entstanden sein.

Gegen einen präparationstechnischen Fehler spricht die Tatsache, dass bereits eine hohe Anzahl von Präparaten mit der gleichen Methode und unterschiedlichen Materialien, darunter auch andere Nitinolstents, von uns sicher ohne Materialdefekte entnommen worden sind.

Schlussendlich lässt sich an Hand der vorliegenden Daten weder eine konkrete Aussage zum Zeitpunkt noch zur Ursache der Stentbrüche machen.

Obwohl wie Eingangs erwähnt, die vorliegenden Stents nicht für den extrakraniellen Einsatz gedacht sind und diese intrakraniell eine deutlich geringere Belastung erfahren, ist

es unabdingbar die Stents weiteren Materialprüfungen zu unterziehen und eine weitere Versuchsreihe anzustreben, um die Problematik der Materialbrüche abzustellen.

## 5.6 Methodentechnische Probleme

Obwohl das Elastase-induzierte Aneurysmamodell für die Validierung neuer Materialien besonders geeignet ist, muss dennoch beachtet werden, dass es sich um eine extrakranielle Lokalisation handelt. Daneben befindet sich das Aneurysma immer am Truncus brachiocephalicus, ohne komplizierte Gefäßaufzweigungen und unklare Gefäßabgänge, wie diese bei humanen intrakraniellen Aneurysmen zu beobachten sind.

Hinsichtlich der Bildgebung muss man zudem beachten, dass die experimentelle Lokalisation kaum von knöchernen Strukturen umgeben ist, während die hohe Masse der Schädelbasis zusätzliche bildtechnische Schwierigkeiten in den Schnittbildverfahren verursacht.

Eine weitere Limitation des Tiermodells liegt darin, dass für das Projekt ausschließlich gesunde Tiere verwendet wurden. Beim Menschen führen jedoch insbesondere angeborene oder anlagebedingte Gefäßwanddefekte zur Ausbildung von Aneurysmen. Behandelt man diese vorgeschädigten, häufig arteriosklerotischen Arterien, so besteht eine deutlich höhere Gefahr von Dissektionen oder anderen Wandverletzungen, als dies im Tiermodell der Fall ist (Stehbens, 1998; Yamazoe u. a., 1990). Daneben beobachtet man beim experimentellen Aneurysma im Gegensatz zu einem echten Aneurysma kein progredientes Wachstum, dass beim Menschen verstärkt zu Rekanalisationen und erneuten Blutungen führen kann (Wanke u. a., 2003c). Zu einem hohen Prozentsatz werden daneben Aneurysmen endovaskulär behandelt, die bereits rupturiert sind. Auch hier arbeitet man beim experimentellen Aneurysma ausschließlich an unrupturierten Gefäßen.

## 6 Schlussfolgerung

Das Ziel dieser Studie ist die Evaluierung eines Neurostent-Prototypen zur Behandlung breitbasiger Aneurysmen. Es wurde dazu überprüft, ob der neuentwickelte Stent die an ihn gestellten Anforderungen zur Behandlung dieser spezifischen Aneurysmakonfiguration erfüllt.

Das Elastase-induzierte Aneurysmamodell am Kaninchen stellt zum jetzigen Zeitpunkt das optimale tierexperimentelle Modell zur in-vivo Validierung neuer Materialien und Methoden für die Therapie intrakranieller Aneurysmen dar. Seine geringe Morbidität und Mortalität, die verhältnismäßig einfache Aneurysmainduktion mit einer hohen Reproduzierbarkeit sowie die Homologie zum Menschen hinsichtlich der Hämodynamik und des Gerinnungssystems stellen eindeutige Vorteile dieses Modells gegenüber anderen verfügbaren Aneurysmamodellen dar. Die Tatsache, dass es sich um ein Bifurkationaneurysma mit arteriellem Wandaufbau und dem Menschen vergleichbaren Größen- und Konfigurationsverhältnissen handelt, prädestiniert dieses Modell für die präklinische Evaluierung. Weitere Vorteile liegen in der übertragbaren Nutzbarkeit der bildgebenden Methoden und der Histologie vom Menschen auf das Kaninchen.

Vergleicht man den vorliegenden Prototyp mit den bisher entwickelten Neurostents, so zeichnet sich dieser durch entscheidende Vorteile aus. Die Stenthandhabung, sein Transfer durch den Mikrokatheter und die Stentfreisetzung zeigen einen komplikationslosen Ablauf in der Intervention. Der Stent selbst, das heißt seine Maschen sind zwar auch in der höchsten Durchleuchtungsstufe in der DSA kaum sichtbar, die deutlich erkennbaren Stentmarker ermöglichen jedoch eine einwandfreie Platzierung und auch Replatzierung des Prototyps. Technisch sind damit alle eingesetzten Stents komplikationslos und zielgenau zu positionieren. Der Stent lässt sich nicht nur präzise an der gewünschten Lokalisation positionieren, sondern zeigt vor allen Dingen auch eine stabile Lage über den gesamten Beobachtungszeitraum. Seine dauerhafte Durchgängigkeit wird durch die Bildgebung und die histologischen Daten belegt. Die geringfügigen Stenosen zeigen keinen signifikanten Einfluss auf das Gefäßsystem.

Thrombembolische Ereignisse nach Stentimplantation stellen die höchsten Komplikationsraten dar. Die medikamentöse Antikoagulation, die das verwendete Modell auf Grund der Homologie des Gerinnungssystems zwischen Mensch und Kaninchen erlaubt, ist daher ein wichtiger Bestandteil des Versuchsaufbaus. Unter entsprechender Aspirintherapie fand sich nur bei einem Tier eine thrombembolische Komplikation.

Die aus der Kardiologie stammenden, aber auch die bisher entwickelten neuroradiologischen Stents weisen deutlich höhere Radialkräfte auf, als dies bei dem vorliegenden Neurostent der Fall ist. Dieser Stent zeigt Radialkräfte, die einerseits die gewünschte Wandanlagerung ermöglichen, andererseits jedoch so gering sind, dass der Stent eine hohe Flexibilität aufweist.

Diese Flexibilität ermöglicht es, den Stent durch entsprechend elongierte Gefäßverläufe zu seinem Zielort vorzuschieben und verhindert eine Begradigung oder Verformung, mit möglicherweise resultierenden Scherverletzungen der Gefäßwand, in bogigen Gefäßabschnitten. Die hohe Flexibilität des Prototyps wird durch seinen Aufbau unterstützt. Bei den bisher verfügbaren Systemen sind die einzelnen Komponenten zu einem gesamten System verbunden, das komplett durch die Gefäße vorgeschoben wird. Das offene Design ermöglicht eine bessere Navigation.

Der hier untersuchte Neurostent ist lediglich mit seinem Führungsdraht verbunden und wird durch den zuvor platzierten herkömmlichen Mikrokatheter zur gewünschten Lokalisation vorgeschoben. Durch dieses neuartige System ist der Stent erstmals durch einen Interventionalisten alleine einsetzbar. Des Weiteren erlaubt das vorliegende System die direkte Verwendung des Mikrokatheters für die nachfolgende Embolisation des Aneurysmas und senkt damit die Interventionsdauer und die korrelierende Komplikationsrate sowie die Kosten des Eingriffs.

Eine Kompaktierung des Stents, wie diese bei anderen Stents beobachtet wurde, liegt durch das entwickelte Maschendesign nicht vor.

Die Histologie bestätigt eine hohe Biokompatibilität des Stents mit seinem umgebenden Gewebe. Es wird lediglich eine dünne, die Stentmaschen einbettende, Neointima beobachtet. Die Aneurysmen zeigen eine Füllung mit Fasergewebe und sind durch den Stent und die Coils stabilisiert. Es werden weder signifikante Wandschäden, noch Entzündungen an der Arterie oder dem Aneurysma beobachtet. Die fehlende Hyperproliferation und damit einhergehende Stenosierung minimiert das Risiko einer Minderdurchblutung und damit Unterversorgung der angeschlossenen (Hirn-) Bereiche. Die häufigsten bekannten Langzeitkomplikationen nach Stentimplantation liegen bei dem hier verwendeten Stentsystem daher zumindest nach drei Monaten nicht vor.

Ein entscheidender Unterschied und herausragender Vorteil des vorliegenden Neurostentprototyps liegt in seiner vollständigen Replatzierbarkeit. Die bisher erhältlichen Stentsysteme können auf Grund ihres beschriebenen Aufbaus nach einer vollständigen Freisetzung in ihrer Lage nicht korrigiert und keinesfalls repositioniert werden. Da der Prototyp an seinem Führungsdraht durch den Mikrokatheter, wie eine Coil, in seine gewünschte Lage verbracht wird und hier nach eigenständiger Entfaltung erst elektrolytisch von dem Führungsdraht abgelöst werden muss, kann er nach einmaliger Positionierung (vor der Ablösung) in den Mikrokatheter zurückgezogen und repositioniert werden. Der Stent zeigt eine sichere Repositionierung ohne Material- und Gefäßwandverletzungen. Der Stent kann im vorliegenden Fall durch die röntgendichten Marker sicher platziert werden. Die mögliche Replatzierung nach 100 % Entfaltung bietet Sicherheit im Hinblick auf die Implantation in zumeist kurvig verlaufenden intrakraniellen Gefäßabschnitten.

Ein weitere Vorteil des evaluierten Neurostents soll in der elektrolytischen Ablösbarkeit des Stents liegen. Der Stent ist selbstexpandierbar, wodurch eine Überdehnung der Gefäßwand vermieden wird. Mit dem elektrolytischen Ablöseverfahren werden Manipulationen am Stent selbst oder am Mikrokatheter verhindert und damit die periinterventionelle

Komplikationsrate, wie Dissektionen oder Stentverschiebungen, deutlich gesenkt. Im vorliegenden Fall zeigte der Stent nicht tolerierbare Schwierigkeiten bei der Ablösung. Bei einem Großteil der Tiere wurden mehr als zwei Ablöseversuche benötigt, um den Stent von seinem Führungsdraht zu lösen, in einem Teil der Fälle war der Einsatz mechanischer Manipulation notwendig. Der eigentliche Vorteil im Ablösesystem des Stents wird durch die schlechte praktische Umsetzung deutlich abgeschwächt. Eine weitere Abklärung und Ausschaltung der Problematik muss erfolgen, damit der Stent im klinischen Einsatz zuverlässig elektrolytisch ablösbar ist.

Eine weitere Problematik im Hinblick auf den vorliegenden Prototyp liegt in den aufgetretenen Stentbrüchen. Da deren Ursache aus den vorliegenden Ergebnissen nicht gefunden werden kann, ist es unbedingt notwendig, weitere materialtechnische Untersuchungen vorzunehmen und nach Ausschaltung der Problematik den Stent erneut in-vivo zu testen.

Die Reaktionen des Stents auf beispielsweise arteriosklerotisch veränderte Gefäßwände muss abgewartet werden, da die Verwendung ausschließlich gesunder Tiere, neben der immer gleichen Lokalisation des experimentellen Aneurysmas, eine der wenigen Limitationen dieses Modells darstellen.

Insgesamt verspricht der Prototyp des vorliegenden neuartigen Stentsystems einen effizienten und erfolgreichen Einsatz bei der Behandlung breitbasiger Aneurysmen. Mit den in dieser Arbeit gewonnen Daten und Erkenntnissen ist daher eine Weiterentwicklung hinsichtlich des Ablöseverhaltens und eine Materialkontrolle im Hinblick auf die Stentbrüche anzustreben.

## 7 Ausblick

Die Entwicklung und Anwendung minimal-invasiver Behandlungsmethoden nimmt heute einen großen Stellenwert in der Medizin ein. Die endovaskuläre Therapie zerebraler Gefäßerkrankungen unterliegt einer steten Weiterentwicklung. Der Einsatz neuer Materialien und Methoden könnte künftig völlig neue Therapieansätze ermöglichen. Moderne Produktionsverfahren, neue Materialien und zunehmende Kenntnisse der histopathologischen Grundlagen von der Entstehung zerebraler Gefäßerkrankungen erweitern die moderne endovaskuläre Therapie stetig.

Moderne Produktionsverfahren erlauben die Herstellung von Stents variierbarer Designs, beispielsweise mit einer veränderten Maschengröße oder -dichte sowie einem inhomogenen Wabenmuster. In ausgesuchten Fällen könnten mit diesen speziell entworfenen Stents Flussmodulationen im Aneurysmaeingang und daraus resultierend eine zusätzliche Thrombosierung im Aneurysmasack erzielt werden. Ähnliche Ergebnisse werden bereits erzielt, wozu bisher jedoch so genannte Stent-in-Stent Interventionen notwendig sind.

Durch eine Veränderung der Maschenstärke des Neurostents und damit seiner Radialkräfte könnte das Anwendungsspektrum auf intra- und extrakranielle Stenosen erweitert werden.

Eine weitere Überlegung ist der Einsatz des Stents, ähnlich eines Ballons, zum temporären Aneurysmaverschluss. In diesem Fall würde der Stent den einzubringenden Coils zunächst als Widerlager dienen und eine Coilprotrusion während der Intervention verhindern, nach Abschluss der Embolisation jedoch wieder entfernt werden. Im Fall einer Coilprotrusion oder einer sich verfangenen Coilschlinge könnte der Stent notfalls abgelöst und als dauerhafte Gefäßstütze vor dem Aneurysmaeingang belassen werden. Der Vorteil gegenüber einem Ballon läge darin, dass das Trägergefäß während der gesamten Zeit frei durchfließen wäre und eine Minderdurchblutung und Unterversorgung der angeschlossenen Hirnareale verhindert würde. Der Nachteil gegenüber dem Ballon läge darin, dass der Stent im Fall einer Aneurysma- oder Gefäßruptur keinen Schutz bieten könnte.

Zum jetzigen Zeitpunkt ist der Einsatz intrakranieller Stents zur Behandlung von Aneurysmen ausschließlich in Kombination mit einer Coilembolisation möglich. Stents alleine dichten das Aneurysma noch nicht ausreichend ab. Bei einer entsprechenden Erhöhung der Maschendichte besteht die Gefahr, dass Perforansarterien, die man insbesondere intrakraniell vorfindet und die selbst in der DSA häufig nicht vollständig sichtbar sind, verschlossen würden. Daraus wiederum würde die Gefahr einer Minderversorgung der angeschlossenen Hirnareale resultieren. In sehr speziellen Lokalisationen, wie beispielsweise bei paraophthalmischen Aneurysmen an der A. carotis interna oder extrakraniell an der A. carotis interna werden bereits so genannte gecoverte Stents eingesetzt. Mit dieser Stentart wird ein kompletter Verschluss des Aneurysmaeingangs hervorgerufen.

Ein Ziel in der Entwicklung von Stents sollte darin liegen, neuartige Stentmodelle zu entwickeln, die durch eine entsprechende Maschenweite und -konfiguration eine Flussmodulation im Trägergefäß und Aneurysmaeingang mit nachfolgendem Verschluss des Aneurysmas erreichen.

Im nächsten Schritt wäre die Entwicklung neuer Materialien wünschenswert, die zunächst zu einer kompletten Neointima über dem Aneurysmahals und damit quasi zu einer Reparatur der Gefäßwand führen. Das langfristige Ziel sollte dann darin bestehen, dass Stents entworfen werden, die nach Ausbildung einer Neointima über dem Aneurysmhals, langsam abgebaut werden. Dadurch könnte auf den Einsatz von Coils verzichtet werden. Damit würde die Gefahr von Coilprotrusionen ausgeschaltet. Patienten, die eine Stentimplantation erhalten haben, benötigen heutzutage eine lebenslange antikoagulative Medikation. Hier besteht das Risiko eines thrombembolischen Ereignisses, sofern der Patient die Therapie nicht einhält, andererseits bergen die Medikamente selbst ein Blutungsrisiko. Daneben verursacht die lebenslange Medikation einen nicht unerheblichen Kostenfaktor. Der Einsatz von Stents bei Kindern und Jugendlichen wird heutzutage weitestgehend noch vermieden, da durch das Größen- beziehungsweise Gefäßwachstum Komplikationen verursacht werden können und noch keine gesicherten Ergebnisse zu Langzeitverläufen beim Stenteinsatz vorliegen. Ein sich auflösender Stent würde einen temporären Einsatz auch bei Kindern erlauben.

Abschließend sollte nicht unerwähnt bleiben, dass auch eine Weiterentwicklung der in-vitro Modelle zur Validierung von neuen Materialien und Methoden angestrebt werden muss, um künftig auf tierexperimentelle Modelle weitgehend verzichten zu können. Selbst technisch sehr aufwendige in-vitro Modelle werden eine arterielle Wand, das Gerinnungssystem und Prozesse auf molekularer Ebene jedoch nur eingeschränkt simulieren können. Ihr alleiniger Einsatz zur Testung neuer endovaskulärer Materialien vor dem klinischen Einsatz im Menschen werden vermutlich weiterhin keine ausreichend zuverlässigen Aussagen zulassen können. Zumindest bei einem Teil der präklinischen Versuche wird das in-vivo Modell notwendig bleiben.

## 8 Zusammenfassung

Die Subarachnoidalblutung ist eine lebensbedrohliche Erkrankung, die mit einer sehr hohen Morbidität und Mortalität einhergeht. Die Hauptursache einer nicht-traumatischen SAB ist ein geplatztes Hirnarterienaneurysma, das vorrangig zu Blutungen in die arachnoidalen Zisternen des Gehirns führt.

Trotz der positiven Entwicklungen neuer endovaskulärer Materialien und Methoden, entziehen sich bestimmte intrakranielle Aneurysmen weiterhin der minimal-invasiven Therapie.

Erfolgversprechende erste Lösungsansätze auf dem Gebiet breitbasiger Hirnaneurysmen sind der Einsatz spezieller Gefäßstützen (Stents), die in Kombination mit Platinspiralen (Coils) einen dauerhaften Verschluss breitbasiger Aneurysmen erlauben sollen. Mit Hilfe der Stents soll eine dichtere Embolisation, eine schnellere und bessere Thrombosierung des Aneurysmas sowie eine Modulation des Blutstroms im Trägergefäß erzielt werden.

In der hier vorliegenden Arbeit wurde bei 12 Kaninchen ein elektrolytisch ablösbarer und vollständig replatzierbarer Neurostent-Prototyp zur Behandlung breitbasiger intrakranieller Aneurysmen am Elastase-induziertes Aneurysmamodell untersucht. Das neuartige Stentsystem wurde implantiert und das Aneurysma nachfolgend mit herkömmlichen Coils embolisiert. Die Handhabung des Stents wurde beurteilt und nach drei Monaten die MRT-, CT- und DSA- Abschlusskontrolle sowie die histologische Aufarbeitung durchgeführt.

Der Stent stellte sich als flexibles, leicht navigierbares Implantat dar. Er ließ sich in allen Fällen komplikationslos positionieren und repositionieren. Seine Radialkräfte führten zu einer ausreichenden Wandadaptation während der Intervention sowie über den gesamten Untersuchungszeitraum ohne eine Gefäßverformung zu verursachen. Das zweckmäßige Maschendesign erlaubte eine einwandfreie Sondierung der Aneurysmen mit dem Mikrokatheter. Der Stent diente den Coilpaketen als Widerlager und verhinderte deren Protrusion. Die drei bildgebenden Verfahren erlaubten eine Beurteilung der interessierenden Parameter: die Aneurysmen zeigten in 11 von 12 Fällen einen sehr guten Verschluss, die Langzeitdurchgängigkeit des Stents war in allen Fällen gegeben und es traten keine Rekanalisationen auf. Der Stent zeigte eine hohe Biokompatibilität. Hinsichtlich des Materials traten jedoch Schwierigkeiten in Form von Stentbrüchen und beim Ablösemechanismus auf. Die Anzahl der Ablöseversuche erfüllte lediglich bei 2 Tieren die Erwartungen.

Die in dieser Arbeit erhobenen Daten und Erkenntnisse versprechen einen effizienten und erfolgreichen Einsatz des Prototyps zur Therapie breitbasiger Aneurysmen, sofern die gefundenen Schwierigkeiten ausgeschaltet werden. Trotz der Einschränkungen der Übertragbarkeit tierexperimentell gewonnener Daten auf die intrakranielle, humane Situation können die gewonnenen Ergebnisse die Grundlage für den klinischen Einsatz dieses neuartigen Stentsystems im Menschen darstellen.

## 9 Summary

### **Evaluation of a neurostent prototype by the use of an experimental aneurysm model**

The occurrence of a subarachnoid hemorrhage (SAH) is a life-threatening disease, which is accompanied with a very high rate of morbidity and mortality. The main cause of a non-traumatic SAH is a ruptured cerebral artery aneurysm, which primarily leads to a bleeding into the arachnoid cisterns of the brain.

In spite of this positive trend in the area of new endovascular materials and techniques, certain intracranial aneurysms still prevent the application of this minimal invasive therapy.

A first promising approach to this problem lies in the application of a vascular stent in combination with a platinum coil to allow a permanent occlusion of the broad-based aneurysms. With the use of these stents a more sealing embolization, a faster and better thrombosis of the aneurysm as well as a modulation of the blood flow in the parent vessel should be achieved.

This thesis examines the application of an electrolytically detachable and completely repositionable stent prototype as a therapy for broad-based intracranial aneurysms by the utilisation of an elastase-induced aneurysm model in 12 rabbits. For the evaluation of this novel system the stent was implanted and the aneurysm was subsequent embolized with conventional coils. A final examination after three month was accomplished by the use of MRT, CT, DSA and histology.

The stent presented itself as a flexible and easy to navigate implant. In every case the positioning and repositioning was possible without any complications. During the intervention and all along the examination time its radial forces lead to an adequate vascular adaptation without any deformation of the vessel. The functional mesh-design allowed a flawless probing of the aneurysms with the micro-catheter. The stent served as a bearing for the coil-package and prevented a protrusion. The three imaging methods allowed an evaluation of the interesting parameters: In 11 of 12 cases the aneurysms showed a very good occlusion, in all cases the long-term patency of the stent was present and finally no recanalisation occurred. The stent fulfilled the requirement of being highly bio-compatible. However, regarding the material, difficulties in form of stent breakage and in association with the detaching mechanism emerged. Only with 2 animals the number of detaching attempts satisfied the expectations.

If the recovered shortcomings will be eliminated, the acquired data and results within this thesis are promising an efficient and effective application of the prototype for the therapy

of broad-based aneurysms. Despite the restrictions regarding the transferability of data gathered by animal experiments to the intracranial, human situation, the obtained results could be the basis for a clinical adoption of this novel stent system in human patients.

# A Versuchsprotokoll

	<b>NEUROSTENT System and Aneurysm Embolization In Vivo Chronic Study</b>
	<b>Rev. B</b>

## Attachment I

### Aneurysm Creation

Procedure Date: \_\_\_\_\_

Physician Evaluator: \_\_\_\_\_

Physician Phone Number: \_\_\_\_\_

Animal Number: \_\_\_\_\_

Animal Weight: \_\_\_\_\_

Animal Name: \_\_\_\_\_

Aneurysm Created By: \_\_\_\_\_

Physician Evaluator Signature: \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_\_

	<b>NEUROSTENT System and Aneurysm Embolization In Vivo Chronic Study</b>
	<b>Rev. B</b>

**Attachment II**

**Aneurysm Assessment and Femoral Approach**

**Animal #:** \_\_\_\_\_

Date aspirin administration started: \_\_\_\_\_

Embolization Date: \_\_\_\_\_ Proc. Starting Time: \_\_\_\_\_

Physician Evaluator: \_\_\_\_\_

Starting Heart Rate: \_\_\_\_\_ Starting Breathing Rate: \_\_\_\_\_

Heparin Bolus: \_\_\_\_\_ Time of Heparin Bolus: \_\_\_\_\_

Aneurysm Location: \_\_\_\_\_

Initial Access

Product Type	Description - Part No.	Manufacturer	Lot No.
Sheath			
Guide Catheter			
Peripheral Guidewire			

Initial Aneurysm Assessment

Aneurysm Neck Width: \_\_\_\_\_

Aneurysm Vessel Size

Proximal of Neck: \_\_\_\_\_ Distal of Neck: \_\_\_\_\_

Aneurysm Vessel

Geometry: \_\_\_\_\_

<b>NEUROSTENT System and Aneurysm Embolization</b>	
<b>In Vivo Chronic Study</b>	
<b>Rev. B</b>	

**Attachment III**

**Aneurysm Access and Stent Delivery**

Heart Rate during Embolization: \_\_\_\_\_

Breathing Rate during Embolization: \_\_\_\_\_

Materials Used

Product Type	Description - Part No.	Manufacturer	Lot No.
Aneurysm Access Guidewire			
Aneurysm Coil Micro Catheter			
Stent Micro Catheter Guidewire			
Stent Delivery Micro Catheter			
NeuroStent			

NeuroStent Selection: Length: \_\_\_\_\_ Diameter: \_\_\_\_\_

Stent Delivery: Start Time: \_\_\_\_\_ Finish Time: \_\_\_\_\_

**Angio Run**

Stent Delivery Ratings: 5 = (Excellent), 4= (Very Good), 3 = (Good), 2 = (Adequate), 1= (Poor)

Stent Preparation						Comments
Ease of NeuroStent preparation	5	4	3	2	1	
Ease of NeuroStent transfer to catheter	5	4	3	2	1	
<b>Trackability</b>						
Ease of tracking NeuroStent through catheter	5	4	3	2	1	
Friction during NeuroStent advancement	5	4	3	2	1	
Vessel straightening during NeuroStent advancement	5	4	3	2	1	
Catheter stability during NeuroStent delivery	5	4	3	2	1	
NeuroStent Radiographic Visualization	5	4	3	2	1	

Physician's Initials and Date: \_\_\_\_\_

	<b>NEUROSTENT System and Aneurysm Embolization In Vivo Chronic Study</b>
	<b>Rev. B</b>

**Attachment IV**

**Stent Deployment**

Stent Position

Record length of stent distal to aneurysm neck: \_\_\_\_\_ proximal to neck: \_\_\_\_\_

Stent Deployment Finish Time: \_\_\_\_\_

Aneurysm Vessel Size: Proximal of Neck: \_\_\_\_\_ Distal of Neck: \_\_\_\_\_

Are there any signs of vessel injury? \_\_\_\_\_

Did stent deployment affect the aneurysm micro catheter position?

How? \_\_\_\_\_

**Angio Run**

Stent Deployment Ratings: 5 = (Excellent), 4= (Very Good), 3 = (Good), 2 = (Adequate), 1= (Poor)

Stent Deployment						Comments
Ease of NeuroStent deployment	5	4	3	2	1	
Ease of NeuroStent retraction	5	4	3	2	1	
<b>Comments</b>						
Catheter Performance						
Catheter stability	5	4	3	2	1	
<b>Comments</b>						

Physician's Initials and Date: \_\_\_\_\_

	<b>NEUROSTENT System and Aneurysm Embolization In Vivo Chronic Study</b>
	<b>Rev. B</b>

**Attachment V**

**Aneurysm Embolization**

Aneurysm Coil Guidewire: \_\_\_\_\_ Model #: \_\_\_\_\_ Lot #: \_\_\_\_\_

Aneurysm Coil Micro Catheter: \_\_\_\_\_ Model #: \_\_\_\_\_ Lot #: \_\_\_\_\_

Product Type	Description - Part No.	Manufacturer	Lot No.	Detach Time
Coil #1				
Coil #2				
Coil #3				
Coil #4				
Coil #5				
Coil #6				
Coil #7				
Coil #8				
Coil #9				
Coil #10				
Coil #11				
Coil #12				

Aneurysm Occlusion Percentage: \_\_\_\_\_

Did coil packing impact the NeuroStent? How? \_\_\_\_\_

Post embolization vessel diameter proximal of neck: \_\_\_\_\_ distal of neck: \_\_\_\_\_

Did any coils protrude into parent artery? \_\_\_\_\_

Physician's Initials and Date: \_\_\_\_\_

	<b>NEUROSTENT System and Aneurysm Embolization</b>
	<b>In Vivo Chronic Study</b>
	<b>Rev. B</b>

### Attachment VI

#### Procedure Completion

Did the stent move during coil catheter withdrawal? \_\_\_\_\_

Was the stent fully opposed to the vessel wall? \_\_\_\_\_

Did the coil mass shift or move during coil catheter withdrawal? \_\_\_\_\_

Did the stent detach successfully? \_\_\_\_\_

How long was the detachment time? \_\_\_\_\_

Did the stent migrate? \_\_\_\_\_

Were there any issues withdrawing the  
NeuroStent delivery micro catheter? \_\_\_\_\_

#### Angio Run

Stent Detachment Ratings: 5 = (Excellent), 4 = (Very Good), 3 = (Good), 2 = (Adequate), 1 = (Poor)

Stent Detachment						Comments
Ease of NeuroStent detachment	5	4	3	2	1	
Stent apposition to vessel wall	5	4	3	2	1	
<b>Comments</b>						
<b>Catheter Performance</b>						
Catheter stability	5	4	3	2	1	
Catheter withdrawal	5	4	3	2	1	
<b>Comments</b>						

#### Final Angiographic Assessment

Amount of aneurysm filled: \_\_\_\_\_%

Is the fill clinically acceptable    Y    N    If not why? \_\_\_\_\_

Is there any protrusion of the coils into the parent artery?    Y    N

If yes, describe: \_\_\_\_\_

Parent artery patent:    Y    N    If not why? \_\_\_\_\_

Is there a neck remnant within the aneurysm?    Y    N

If yes, describe: \_\_\_\_\_

Has the catheter detachment affected the final result?    Y    N

If yes, why: \_\_\_\_\_

Was any vasospasm noted during the embolization?                    Y    N

If yes, describe: \_\_\_\_\_

Physician Evaluator Signature: \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_\_

	<b>NEUROSTENT System and Aneurysm Embolization In Vivo Chronic Study</b>
	<b>Rev. B</b>

**Attachment VII**

**Post Embolization Follow-up**

**ANIMAL #:** \_\_\_\_\_ **Sacrifice:** YES NO  
**Date:** \_\_\_\_\_ **Follow – up Period:** 3mo  
**Aneurysm Location:** \_\_\_\_\_

**Final Angiographic Assessment at Sacrifice (Chronic Only)**

Amount of aneurysm filled: \_\_\_\_\_% Recanalization? Y N  
Parent artery diameter proximal of aneurysm neck: \_\_\_\_\_ distal of neck: \_\_\_\_\_

Is the fill clinically acceptable at 1 month? Y N

If not why?

---

---

---

What improvements could be made to the NeuroStent?

---

---

---

Would you use this material/procedure in a clinical situation? Y N

If No, please explain why:

---

---

What type of aneurysm would you treat using this system?

---

---

Physician Signature: \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_\_

## B Abkürzungen

°	Grad
<	Kleiner als
>	Größer als
°C	Grad Celsius
3D	Dreidimensional
A.	Arteria
ACC	Arteria carotis communis
AG	Aktiengesellschaft
A.-Hals	Aneurysmahals
BD	Becton Dickinson
Bsp.	Beispiel
bzw.	beziehungsweise
Ca	Calcium
ca.	circa
cm	Zentimeter
CT	Computertomogramm oder -tomographie
CTA	CT Angiographie
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
et al.	et alia (und andere)
F	French
FDA	Food and Drug Administration
GDC	Guglielmi-Detachable-Coils
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
h	Stunde
i.a.	intraarteriell
i.a. DSA	Intraarterielle DSA
I.E.	Internationale Einheit
Inc.	Incorporated
Int.	International
i.v.	intravenös
i.v. DSA	Intravenöse DSA
ISAT	International Subarachnoid Aneurysm Trial
ISUIA	International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms
kg	Kilogramm
KGW	Kilogramm Körpergewicht
KM-MRA	Kontrastmittelunterstützte Magnetfeldresonanzangiographie
l	Liter

<b>M.</b>	Musculus
<b>m<sup>2</sup></b>	Quadratmeter
<b>mA</b>	Milliampere
<b>mg</b>	Milligramm
<b>min</b>	Minute
<b>MIP</b>	Maximum-Intensitäts-Projektionsmethode
<b>ml</b>	Milliliter
<b>mm</b>	Millimeter
<b>mm<sup>3</sup></b>	Kubikmillimeter
<b>μm</b>	Mikrometer
<b>MMA</b>	Methylmethacrylate
<b>mmHg</b>	Millimeter Quecksilbersäule
<b>mmol</b>	Millimol
<b>Mon</b>	Monat
<b>MPR</b>	Multiplanare Reformatierung
<b>MRA</b>	Magnetresonanzangiographie
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie oder -tomograph
<b>mT</b>	Millitesla
<b>NaCl</b>	Natriumchlorid
<b>No.</b>	Numero
<b>Nr.</b>	Nummer
<b>OP</b>	Operation
<b>Rev.</b>	Revision
<b>s</b>	Sekunde(n)
<b>σ</b>	Standardabweichung
<b>SAB</b>	Subarachnoidalblutung
<b>s.c.</b>	subcutan
<b>sec</b>	Sekunde(n)
<b>TOF-MRA</b>	Time-Of-Flight MRA
<b>u.a.</b>	und andere
<b>USA</b>	United States of America
<b>V</b>	Volt
<b>V.</b>	Vena
<b><math>\bar{x}</math></b>	Mittelwert
<b>ZTL</b>	Zentrales Tierlabor

# Abbildungsverzeichnis

1.1	Subarachnoidalblutung im CT . . . . .	9
1.2	Unbehandeltes, humanes Aneurysma . . . . .	12
1.3	Schematische Darstellung einer Aneurysmaruptur . . . . .	13
1.4	Gegenüberstellung chirurgische und endovaskuläre Therapie . . . . .	18
1.5	GD-Coils . . . . .	20
1.6	Ballons . . . . .	21
1.7	Beispielhafte Darstellung verfügbarer intrakranieller Stentsysteme . . . . .	22
1.8	Embolisation mit Onyx <sup>®</sup> . . . . .	23
1.9	Glasmodell eines Aneurysmas: Einsatz von Stent und Coils . . . . .	25
1.10	Chirurgisches Aneurysmamodell: Seitenwandaneurysma mittels Venenpatch	30
1.11	Chirurgisches Aneurysmamodell: Bifurkationsaneurysma . . . . .	31
1.12	Schematische Darstellung des Elastase-induzierten Aneurysmamodells . . . . .	33
3.1	Prototyp des Nitinolstents: Schemazeichnung . . . . .	43
3.2	Größenverhältnisse des Neurostent Prototyps . . . . .	43
3.3	Ohrrandvene beim Kaninchen . . . . .	46
3.4	Anatomische Strukturen der Halsregion, nach lateral . . . . .	47
3.5	Anatomische Strukturen der Halsregion, nach ventral . . . . .	48
3.6	Aneurysmainduktion 1 . . . . .	49
3.7	Aneurysmainduktion 2 . . . . .	49
3.8	Aneurysmainduktion 3 . . . . .	50
3.9	Aneurysmainduktion 4 . . . . .	51
3.10	Aneurysmainduktion 5 . . . . .	52
3.11	Oberschenkelarterien nach medial . . . . .	53

3.12	Anatomische Strukturen des Oberschenkels nach medial . . . . .	53
3.13	Zugang zur A. femoralis . . . . .	54
3.14	Unbehandeltes, Elastase-induziertes Aneurysma, i.a. DSA . . . . .	55
3.15	Einbringen der Kathetersysteme . . . . .	56
3.16	Ablauf einer Stentimplantation . . . . .	57
3.17	1,5-Tesla-Magnetresonanztomograph . . . . .	58
3.18	Mehrschicht-Spiral-CT . . . . .	60
3.19	Uniplanare Angiographieanlage . . . . .	60
3.20	Klassifikation der Verschlussqualitäten . . . . .	63
3.21	Schematische Darstellung zur Volumensannäherung . . . . .	64
3.22	Darstellung der Stentposition, proximaler und distaler Stentüberstand . . .	66
4.1	Mittelwerte und Standardabweichung der Herz- und Atemfrequenzen pro Minute . . . . .	69
4.2	Initiale Aneurysmagröße in mm . . . . .	70
4.3	Aneurysmaflächen und Mittelwert mit Standardabweichung . . . . .	71
4.4	Bewertung der Stentablösung . . . . .	74
4.5	Vergleich der Verhältnisse des proximalen zum distalen Stentüberstand nach Intervention und nach 3 Monaten . . . . .	75
4.6	Bewertung der Gefäßverformung . . . . .	76
4.7	Verhältnis der Gesamtschlingenlänge zum Aneurysmavolumen . . . . .	78
4.8	Verschlussqualität des Aneurysmas initial und nach 3 Monaten in der DSA sowie nach 3 Monaten im MRT . . . . .	79
4.9	DSA-Bilder von Tier Nr. 1 . . . . .	82
4.10	DSA-Bilder von Tier Nr. 2 . . . . .	82
4.11	DSA-Bilder von Tier Nr. 3 . . . . .	82
4.12	DSA-Bilder von Tier Nr. 4 . . . . .	83
4.13	DSA-Bilder von Tier Nr. 5 . . . . .	83
4.14	DSA-Bilder von Tier Nr. 6 . . . . .	83

4.15 DSA-Bilder von Tier Nr. 7 . . . . .	84
4.16 DSA-Bilder von Tier Nr. 8 . . . . .	84
4.17 DSA-Bilder von Tier Nr. 9 . . . . .	84
4.18 DSA-Bilder von Tier Nr. 10 . . . . .	85
4.19 DSA-Bilder von Tier Nr. 11 . . . . .	85
4.20 DSA-Bilder von Tier Nr. 12 . . . . .	85
4.21 MRT-Bilder . . . . .	86
4.22 MRT-Bilder . . . . .	87
4.23 MRT-Bilder . . . . .	87
4.24 MRT-Bild . . . . .	87
4.25 CT-Bild, 3D Rekonstruktion . . . . .	88
4.26 CT-Bild, 3D Rekonstruktion . . . . .	88
4.27 CT-Bild, 3D Rekonstruktion . . . . .	89
4.28 Fett- und Bindegewebsauflagerungen auf der Explantatoberfläche . . . . .	89
4.29 Makroskopische Darstellung eines Explanats: Coils nicht sichtbar . . . . .	90
4.30 Makroskopische Darstellung eines Explantats: Coils und Stent sichtbar . . . . .	90
4.31 Radiographische Darstellung des Stents und der Coils im Aneurysma . . . . .	91
4.32 Radiographische Darstellung der Stentposition und der gefundenen Stentbrüche . . . . .	91
4.33 Mikroskopische Aufnahmen 1 . . . . .	93
4.34 Mikroskopische Aufnahmen 2 . . . . .	94

# Tabellenverzeichnis

3.1	MRT Sequenzen . . . . .	59
4.1	Physiologische Parameter: Herz- und Atemfrequenz . . . . .	68
4.2	Initiale Aneurysmagröße . . . . .	70
4.3	Bewertung der Stenthandhabung . . . . .	71
4.4	Bewertung der Stentfreisetzung . . . . .	72
4.5	Ablöseverhalten des Stents . . . . .	73
4.6	Stentposition in der DSA . . . . .	75
4.7	Winkel der Gefäßabschnitte zueinander und Gefäßverformung . . . . .	76
4.8	Coiling . . . . .	77
4.9	Verschlussqualität und Rekanalisation des Aneurysmas . . . . .	79
4.10	Gefäßdurchmesser des Trägergefäßes proximal des Aneurysmahalses . . . . .	80
4.11	Gefäßdurchmesser des Trägergefäßes distal des Aneurysmahalses . . . . .	80
4.12	Stenose des proximalen bzw. distalen Gefäßdurchmesser nach 3 Monaten . . . . .	81

# Literaturverzeichnis

- [Abrahams u. a. 2001] ABRAHAMS, J. M. ; FORMAN, M. S. ; GRADY, M. S. ; DIAMOND, S. L.: Biodegradable polyglycolide endovascular coils promote wall thickening and drug delivery in a rat aneurysm model. In: *Neurosurgery* 49 (2001), Nov, Nr. 5, S. 1187–93; discussion 1193–5
- [Abruzzo u. a. 1998] ABRUZZO, T. ; SHENGELAIA, G. G. ; DAWSON, R. C. ; OWENS, D. S. ; CAWLEY, C. M. ; GRAVANIS, M. B.: Histologic and morphologic comparison of experimental aneurysms with human intracranial aneurysms. In: *AJNR Am J Neuroradiol* 19 (1998), Aug, Nr. 7, S. 1309–1314
- [Altes u. a. 2000] ALTES, T. A. ; CLOFT, H. J. ; SHORT, J. G. ; DEGAST, A. ; DO, H. M. ; HELM, G. A. ; KALLMES, D. F.: 1999 ARRS Executive Council Award. Creation of saccular aneurysms in the rabbit: a model suitable for testing endovascular devices. American Roentgen Ray Society. In: *AJR Am J Roentgenol* 174 (2000), Nr. 2, S. 349–54
- [Barth 2000] BARTH, A.: Die aneurysmatische Subarachnoidalblutung. In: *Schweizerische Ärztezeitung* 23 (2000), S. 1249–57
- [Bavinzski u. a. 1998] BAVINZSKI, G. ; SCHAMERI, A. al ; KILLER, M. ; SCHWENDENWEIN, I. ; GRUBER, A. ; SARINGER, W. ; LOSERT, U. ; RICHLING, B.: Experimental bifurcation aneurysm: a model for in vivo evaluation of endovascular techniques. In: *Minim Invasive Neurosurg* 41 (1998), Nr. 3, S. 129–32
- [Becker u. a. 2005] BECKER, T. A. ; PREUL, M. C. ; BICHARD, W. D. ; KIPKE, D. R. ; MCDUGALL, C. G.: Calcium alginate gel as a biocompatible material for endovascular arteriovenous malformation embolization: six-month results in an animal model. In: *Neurosurgery* 56 (2005), Nr. 4, S. 793–801; discussion 793–801
- [Benitez u. a. 2004] BENITEZ, R. P. ; SILVA, M. T. ; KLEM, J. ; VEZNEDAROGLU, E. ; ROSENWASSER, R. H.: Endovascular occlusion of wide-necked aneurysms with a new intracranial microstent (Neuroform) and detachable coils. In: *Neurosurgery* 54 (2004), Nr. 6, S. 1359–67; discussion 1368
- [Boorman u. a. 1976] BOORMAN, G. A. ; SILVERMAN, S. ; ANDERSON, J. H.: Spontaneous dissecting aortic aneurysm in a squirrel monkey (*Saimiri sciureus*). In: *Lab Anim Sci* 26 (1976), Nr. 6 Pt 1, S. 942–7
- [Bosmans u. a. 2001] BOSMANS, H. ; WILMS, G. ; DYMARKOWSKI, S. ; MARCHAL, G.: Basic principles of MRA. In: *Eur J Radiol* 38 (2001), Apr, Nr. 1, S. 2–9

- [Brilstra u. a. 1999] BRILSTRA, E. H. ; RINKEL, G. J. ; GRAAF, Y. van d. ; ROOIJ, W. J. ; ALGRA, A.: Treatment of intracranial aneurysms by embolization with coils: a systematic review. In: *Stroke* 30 (1999), Nr. 2, S. 470–6
- [Brilstra u. a. 2004] BRILSTRA, E. H. ; RINKEL, G. J. ; GRAAF, Y. van d. ; SLUZEWSKI, M. ; GROEN, R. J. ; LO, R. T. ; TULLEKEN, C. A.: Quality of life after treatment of unruptured intracranial aneurysms by neurosurgical clipping or by embolisation with coils. A prospective, observational study. In: *Cerebrovasc Dis* 17 (2004), Nr. 1, S. 44–52
- [Bugge 1967] BUGGE, J.: Arterial supply of the cervical viscera in the rabbit. In: *Acta Anat (Basel)* 68 (1967), Nr. 2, S. 216–227
- [Byrne u. a. 1999] BYRNE, J. V. ; SOHN, M. J. ; MOLYNEUX, A. J. ; CHIR, B.: Five-year experience in using coil embolization for ruptured intracranial aneurysms: outcomes and incidence of late rebleeding. In: *J Neurosurg* 90 (1999), Apr, Nr. 4, S. 656–663
- [Cawley u. a. 1996] CAWLEY, C. M. ; DAWSON, R. C. ; SHENGELAIA, G. ; BONNER, G. ; BARROW, D. L. ; COLOHAN, A. R.: Arterial saccular aneurysm model in the rabbit. In: *AJNR Am J Neuroradiol* 17 (1996), Nr. 9, S. 1761–6
- [Chason u. Hindman 1958] CHASON, J. L. ; HINDMAN, W. M.: Berry aneurysms of the circle of Willis; results of a planned autopsy study. In: *Neurology* 8 (1958), Nr. 1, S. 41–4
- [Cloft u. a. 1999] CLOFT, H. J. ; ALTES, T. A. ; MARX, W. F. ; RAIBLE, R. J. ; HUDSON, S. B. ; HELM, G. A. ; MANDELL, J. W. ; JENSEN, M. E. ; DION, J. E. ; KALLMES, D. F.: Endovascular creation of an in vivo bifurcation aneurysm model in rabbits. In: *Radiology* 213 (1999), Nr. 1, S. 223–8
- [Cloft u. a. 2000] CLOFT, H. J. ; JOSEPH, G. J. ; TONG, F. C. ; GOLDSTEIN, J. H. ; DION, J. E.: Use of three-dimensional Guglielmi detachable coils in the treatment of wide-necked cerebral aneurysms. In: *AJNR Am J Neuroradiol* 21 (2000), Nr. 7, S. 1312–4
- [Cobb u. a. 1971] COBB, L. M. ; BLOOM, H. J. ; ROE, F. J. ; MACKENZIE, H. M.: Rupture of the aorta produced in the hamster by anti-ovulatory progestogens. In: *Nature* 229 (1971), Nr. 5279, S. 50–1
- [Creasy u. a. 1990] CREASY, J. L. ; PRICE, R. R. ; PRESBREY, T. ; GOINS, D. ; PARTAIN, C. L. ; KESSLER, R. M.: Gadolinium-enhanced MR angiography. In: *Radiology* 175 (1990), Apr, Nr. 1, S. 280–283
- [Dai u. a. 2005] DAI, D. ; DING, Y. H. ; DANIELSON, M. A. ; KADIRVEL, R. ; LEWIS, D. A. ; CLOFT, H. J. ; KALLMES, D. F.: Histopathologic and immunohistochemical comparison of human, rabbit, and Swine aneurysms embolized with platinum coils. In: *AJNR Am J Neuroradiol* 26 (2005), Nr. 10, S. 2560–8

- [Dawson u. a. 1996] DAWSON, R. C. ; SHENGELAIA, G. G. ; KRISHT, A. F. ; BONNER, G. D.: Histologic effects of collagen-filled interlocking detachable coils in the ablation of experimental aneurysms in swine. In: *AJNR Am J Neuroradiol* 17 (1996), Nr. 5, S. 853–8
- [Debrun u. a. 1998] DEBRUN, G. M. ; ALETICH, V. A. ; KEHRLI, P. ; MISRA, M. ; AUSMAN, J. I. ; CHARBEL, F. ; SHOWNKEEN, H.: Aneurysm geometry: an important criterion in selecting patients for Guglielmi detachable coiling. In: *Neurol Med Chir (Tokyo)* 38 Suppl (1998), S. 1–20
- [DeGast u. a. 2001] DEGAST, A. N. ; ALTES, T. A. ; MARX, W. F. ; DO, H. M. ; HELM, G. A. ; KALLMES, D. F.: Transforming growth factor beta-coated platinum coils for endovascular treatment of aneurysms: an animal study. In: *Neurosurgery* 49 (2001), Nr. 3, S. 690–4; discussion 694–6
- [Diener u. a. 2004] DIENER, H.C. ; HACKE, W. ; FORSTING, M.: *Schlaganfall*. Diener, H.C. and Hacke, W. and Forsting, M., 2004
- [Ding u. a. 2006] DING, Y. H. ; DAI, D. ; LEWIS, D. A. ; DANIELSON, M. A. ; KADIRVEL, R. ; CLOFT, H. J. ; KALLMES, D. F.: Long-term patency of elastase-induced aneurysm model in rabbits. In: *AJNR Am J Neuroradiol* 27 (2006), Jan, Nr. 1, S. 139–141
- [Doerfler u. a. 2004a] DOERFLER, A. ; BECKER, W. ; WANKE, I. ; GOERICKE, S. ; OEZKAN, N. ; FORSTING, M.: Multimodal imaging in the elastase-induced aneurysm model in rabbits: a comparative study using serial DSA, MRA and CTA. In: *Rofo* 176 (2004), Nr. 4, S. 590–6
- [Doerfler u. a. 2004b] DOERFLER, A. ; WANKE, I. ; EGELHOF, T. ; STOLKE, D. ; FORSTING, M.: Double-stent method: therapeutic alternative for small wide-necked aneurysms. Technical note. In: *J Neurosurg* 100 (2004), Nr. 1, S. 150–4
- [Eberhardt u. a. 1997] EBERHARDT, K. E. ; TOMANDL, B. ; NOMAYR, A. ; HUK, W. J.: Value of CT-angiography in the diagnosis of cerebral artery aneurysms. In: *Radiologe* 37 (1997), Nr. 11, S. 905–12
- [Fiorella u. a. 2004] FIORELLA, D. ; ALBUQUERQUE, F. C. ; HAN, P. ; MCDUGALL, C. G.: Preliminary experience using the Neuroform stent for the treatment of cerebral aneurysms. In: *Neurosurgery* 54 (2004), Nr. 1, S. 6–16; discussion 16–7
- [Forrest u. O'Reilly 1989] FORREST, M. D. ; O'REILLY, G. V.: Production of experimental aneurysms at a surgically created arterial bifurcation. In: *AJNR Am J Neuroradiol* 10 (1989), Nr. 2, S. 400–2
- [Forsting u. Groden 2004] FORSTING, M. ; GRODEN, C.: Endovaskuläre Behandlung intrakranieller Aneurysmen: Bilanz und Aussicht. In: *Klin Neuroradiol* 14 (2004), S. 48–55

- [Fujiwara u. a. 2001] FUJIWARA, N. H. ; CLOFT, H. J. ; MARX, W. F. ; SHORT, J. G. ; JENSEN, M. E. ; KALLMES, D. F.: Serial angiography in an elastase-induced aneurysm model in rabbits: evidence for progressive aneurysm enlargement after creation. In: *AJNR Am J Neuroradiol* 22 (2001), Nr. 4, S. 698–703.
- [Fujiwara u. Kallmes 2002] FUJIWARA, N. H. ; KALLMES, D. F.: Healing response in elastase-induced rabbit aneurysms after embolization with a new platinum coil system. In: *AJNR Am J Neuroradiol* 23 (2002), Nr. 7, S. 1137–44
- [German u. Black 1954] GERMAN, W. J. ; BLACK, S. P.: Experimental production of carotid aneurysms. In: *N Engl J Med* 250 (1954), Nr. 3, S. 104–6
- [Goyen u. Ruehm 2004] GOYEN, M. ; RUEHM, S.G.: *Moderne Kontrastmittelverstärkte Magnetresonanztomographie*. UNI-MED Verlag AG, 2004
- [Grunwald u. a. 2002] GRUNWALD, I. Q. ; HOLST, B. ; MÖLLER, V. ; REITH, W.: Clinic, diagnosis, and therapy of subarachnoidal hemorrhage. In: *Radiologe* 42 (2002), Nov, Nr. 11, S. 860–870
- [Grzyska u. a. 1990] GRZYSKA, U. ; FREITAG, J. ; ZEUMER, H.: Selective cerebral intraarterial DSA. Complication rate and control of risk factors. In: *Neuroradiology* 32 (1990), Nr. 4, S. 296–9
- [Guglielmi u. a. 1994] GUGLIELMI, G. ; JI, C. ; MASSOUD, T. F. ; KURATA, A. ; LOWNIE, S. P. ; VINUELA, F. ; ROBERT, J.: Experimental saccular aneurysms. II. A new model in swine. In: *Neuroradiology* 36 (1994), Nr. 7, S. 547–50
- [Guglielmi u. a. 1991a] GUGLIELMI, G. ; VINUELA, F. ; SEPETKA, I. ; MACELLARI, V.: Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 1: Electrochemical basis, technique, and experimental results. In: *J Neurosurg* 75 (1991), Nr. 1, S. 1–7
- [Guglielmi u. a. 1991b] GUGLIELMI, G. ; VIÑUELA, F. ; DION, J. ; DUCKWILER, G.: Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 2: Preliminary clinical experience. In: *J Neurosurg* 75 (1991), Jul, Nr. 1, S. 8–14
- [Hadjivassiliou u. a. 2001] HADJIVASSILIOU, M. ; TOOTH, C. L. ; ROMANOWSKI, C. A. ; BYRNE, J. ; BATTERSBY, R. D. ; OXBURY, S. ; CREWSWELL, C. S. ; BURKITT, E. ; STOKES, N. A. ; PAUL, C. ; MAYES, A. R. ; SAGAR, H. J.: Aneurysmal SAH: cognitive outcome and structural damage after clipping or coiling. In: *Neurology* 56 (2001), Nr. 12, S. 1672–7
- [Harris 1994] HARRIS, I.: The laboratory rabbit. In: *ANZCCART News* 7 (1994), Nr. 4, S. 1–8
- [Hashimoto u. a. 1979a] HASHIMOTO, N. ; HANDA, H. ; HAZAMA, F.: Experimentally induced cerebral aneurysms in rats: part II. In: *Surg Neurol* 11 (1979), Nr. 3, S. 243–6

- [Hashimoto u. a. 1979b] HASHIMOTO, N. ; HANDA, H. ; HAZAMA, F.: Experimentally induced cerebral aneurysms in rats: Part III. Pathology. In: *Surg Neurol* 11 (1979), Nr. 4, S. 299–304
- [Henkes u. a. 2006] HENKES, H. ; LIEBIG, T. ; REINARTZ, J. ; MILOSLAVSKI, E. ; KIRSCH, M. ; KÜHNE, D.: Endovascular occlusion of the basilar artery for the treatment of dissecting and dysplastic fusiform aneurysms. In: *Nervenarzt* 77 (2006), Feb, Nr. 2, S. 192, 194–6, 198–200
- [Hoh u. a. 2004] HOH, B. L. ; RABINOV, J. D. ; PRYOR, J. C. ; OGILVY, C. S.: A modified technique for using elastase to create saccular aneurysms in animals that histologically and hemodynamically resemble aneurysms in human. In: *Acta Neurochir (Wien)* 146 (2004), Jul, Nr. 7, S. 705–711
- [Housepian u. Pool 1958] HOUSEPIAN, E. M. ; POOL, J. L.: A systematic analysis of intracranial aneurysms from the autopsy file of the Presbyterian Hospital, 1914 to 1956. In: *J Neuropathol Exp Neurol* 17 (1958), Nr. 3, S. 409–23
- [Huston u. a. 1996] HUSTON, J. ; TORRES, V. E. ; WIEBERS, D. O. ; SCHIEVINK, W. I.: Follow-up of intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease by magnetic resonance angiography. In: *J Am Soc Nephrol* 7 (1996), Oct, Nr. 10, S. 2135–2141
- [Inagawa 1990] INAGAWA, T.: Effect of early operation on cerebral vasospasm. In: *Surg Neurol* 33 (1990), Nr. 4, S. 239–46
- [Inagawa 1997] INAGAWA, T.: What are the actual incidence and mortality rates of subarachnoid hemorrhage? In: *Surg Neurol* 47 (1997), Jan, Nr. 1, S. 47–52; discussion 52–3
- [Inagawa u. Hirano 1990a] INAGAWA, T. ; HIRANO, A.: Autopsy study of unruptured incidental intracranial aneurysms. In: *Surg Neurol* 34 (1990), Nr. 6, S. 361–5
- [Inagawa u. Hirano 1990b] INAGAWA, T. ; HIRANO, A.: Ruptured intracranial aneurysms: an autopsy study of 133 patients. In: *Surg Neurol* 33 (1990), Nr. 2, S. 117–23
- [ISUIA 1998] ISUIA: Unruptured intracranial aneurysms—risk of rupture and risks of surgical intervention. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. In: *N Engl J Med* 339(24) (1998), S. 1725–33
- [Jayaraj 1983] JAYARAJ, A. P.: Dissecting aneurysm of aorta in rats fed with cysteamine. In: *Br J Exp Pathol* 64 (1983), Nr. 5, S. 548–52
- [Johnston u. a. 2000] JOHNSTON, S. C. ; WILSON, C. B. ; HALBACH, V. V. ; HIGASHIDA, R. T. ; DOWD, C. F. ; McDERMOTT, M. W. ; APPLEBURY, C. B. ; FARLEY, T. L. ; GRESS, D. R.: Endovascular and surgical treatment of unruptured cerebral aneurysms: comparison of risks. In: *Ann Neurol* 48 (2000), Jul, Nr. 1, S. 11–19

- [Juvela 2002a] JUVELA, S.: Natural history of unruptured intracranial aneurysms: risks for aneurysm formation, growth, and rupture. In: *Acta Neurochir Suppl* 82 (2002), S. 27–30
- [Juvela 2002b] JUVELA, S.: Risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. In: *Stroke* 33 (2002), Nr. 9, S. 2152–3; author reply 2152–3
- [Juvela u. a. 2001] JUVELA, S. ; POUSSA, K. ; PORRAS, M.: Factors affecting formation and growth of intracranial aneurysms: a long-term follow-up study. In: *Stroke* 32 (2001), Feb, Nr. 2, S. 485–491
- [Kallmes u. a. 1999a] KALLMES, D. F. ; ALTES, T. A. ; VINCENT, D. A. ; CLOFT, H. J. ; DO, H. M. ; JENSEN, M. E.: Experimental side-wall aneurysms: a natural history study. In: *Neuroradiology* 41 (1999), Nr. 5, S. 338–41
- [Kallmes u. a. 1998] KALLMES, D. F. ; BORLAND, M. K. ; CLOFT, H. J. ; ALTES, T. A. ; DION, J. E. ; JENSEN, M. E. ; HANKINS, G. R. ; HELM, G. A.: In vitro proliferation and adhesion of basic fibroblast growth factor-producing fibroblasts on platinum coils. In: *Radiology* 206 (1998), Nr. 1, S. 237–43
- [Kallmes u. a. 2002] KALLMES, D. F. ; FUJIWARA, N. H. ; BERR, S. S. ; HELM, G. A. ; CLOFT, H. J.: Elastase-induced saccular aneurysms in rabbits: a dose-escalation study. In: *AJNR Am J Neuroradiol* 23 (2002), Nr. 2, S. 295–8
- [Kallmes u. a. 1999b] KALLMES, D. F. ; HELM, G. A. ; HUDSON, S. B. ; ALTES, T. A. ; DO, H. M. ; MANDELL, J. W. ; CLOFT, H. J.: Histologic evaluation of platinum coil embolization in an aneurysm model in rabbits. In: *Radiology* 213 (1999), Nr. 1, S. 217–22.
- [Klisch u. a. 2002] KLISCH, J. ; SCHELLHAMMER, F. ; ZITT, J. ; SCHEUFLER, K. M. ; PAGENSTECHE, A. ; NAGURSKY, H. ; SCHUMACHER, M.: Combined stent implantation and embolization with liquid 2-polyhydroxyethyl methacrylate for treatment of experimental canine wide-necked aneurysms. In: *Neuroradiology* 44 (2002), Nr. 6, S. 503–12
- [Kouskouras u. a. 2004] KOUSKOURAS, C. ; CHARITANTI, A. ; GIAVROGLOU, C. ; FOROGLIOU, N. ; SELVIARIDIS, P. ; KONTOPOULOS, V. ; DIMITRIADIS, A. S.: Intracranial aneurysms: evaluation using CTA and MRA. Correlation with DSA and intraoperative findings. In: *Neuroradiology* 46 (2004), Nr. 10, S. 842–50
- [Krayenbühl u. Yasargil 1968] KRAYENBÜHL, H. ; YASARGIL, M. G.: Use of the surgical microscope in the management of vascular cerebrospinal diseases. In: *Munch Med Wochenschr* 110 (1968), Aug, Nr. 35, S. 1931–1934
- [Krings u. a. 2003] KRINGS, T. ; MOLLER-HARTMANN, W. ; HANS, F. J. ; THIEX, R. ; BRUNN, A. ; SCHERER, K. ; MEETZ, A. ; DREESKAMP, H. ; STEIN, K. P. ; GILSBACH, J. M. ; THRON, A.: A refined method for creating saccular aneurysms in the rabbit. In: *Neuroradiology* 45 (2003), Nr. 7, S. 423–9

- [Lanzino u. a. 1999] LANZINO, G. ; WAKHLOO, A. K. ; FESSLER, R. D. ; HARTNEY, M. L. ; GUTERMAN, L. R. ; HOPKINS, L. N.: Efficacy and current limitations of intravascular stents for intracranial internal carotid, vertebral, and basilar artery aneurysms. In: *J Neurosurg* 91 (1999), Nr. 4, S. 538–46
- [Leblanc 1996] LEBLANC, R.: Familial cerebral aneurysms. A bias for women. In: *Stroke* 27 (1996), Nr. 6, S. 1050–4
- [Lelah u. a. 1986] LELAH, M. D. ; GRASEL, T. G. ; PIERCE, J. A. ; COOPER, S. L.: Ex vivo interactions and surface property relationships of polyetherurethanes. In: *J Biomed Mater Res* 20 (1986), Nr. 4, S. 433–68
- [Massoud u. a. 1994a] MASSOUD, T. F. ; GUGLIELMI, G. ; JI, C. ; VINUELA, F. ; DUCKWILER, G. R.: Experimental saccular aneurysms. I. Review of surgically-constructed models and their laboratory applications. In: *Neuroradiology* 36 (1994), Nr. 7, S. 537–46
- [Massoud u. a. 1994b] MASSOUD, T. F. ; JI, C. ; GUGLIELMI, G. ; VINUELA, F. ; ROBERT, J.: Experimental models of bifurcation and terminal aneurysms: construction techniques in swine. In: *AJNR Am J Neuroradiol* 15 (1994), Nr. 5, S. 938–44
- [Massoud u. a. 1995] MASSOUD, T. F. ; TURJMAN, F. ; JI, C. ; VINUELA, F. ; GUGLIELMI, G. ; GOBIN, Y. P. ; DUCKWILER, G. R.: Endovascular treatment of fusiform aneurysms with stents and coils: technical feasibility in a swine model. In: *AJNR Am J Neuroradiol* 16 (1995), Nr. 10, S. 1953–63
- [Mawad u. a. 2002] MAWAD, Michel E. ; CEKIRGE, Saruhan ; CICERI, Elisa ; SAATCI, Isil: Endovascular treatment of giant and large intracranial aneurysms by using a combination of stent placement and liquid polymer injection. In: *J Neurosurg* 96 (2002), Mar, Nr. 3, S. 474–482
- [Mayberg u. a. 1994] MAYBERG, M. R. ; BATJER, H. H. ; DACEY, R. ; DIRINGER, M. ; HALEY, E. C. ; HEROS, R. C. ; STERNAU, L. L. ; TORNER, J. ; ADAMS, H. P. ; FEINBERG, W.: Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. In: *Stroke* 25 (1994), Nov, Nr. 11, S. 2315–2328
- [McCormick u. Acosta-Rua 1970] MCCORMICK, W. F. ; ACOSTA-RUA, G. J.: The size of intracranial saccular aneurysms. An autopsy study. In: *J Neurosurg* 33 (1970), Nr. 4, S. 422–7
- [Metens u. a. 2000] METENS, T. ; RIO, F. ; BALERIAUX, D. ; ROGER, T. ; DAVID, P. ; RODESCH, G.: Intracranial aneurysms: detection with gadolinium-enhanced dynamic three-dimensional MR angiography-initial results. In: *Radiology* 216 (2000), Nr. 1, S. 39–46

- [Miskolczi u. a. 1997] MISKOLCZI, L. ; GUTERMAN, L. R. ; FLAHERTY, J. D. ; SZIKORA, I. ; HOPKINS, L. N.: Rapid saccular aneurysm induction by elastase application in vitro. In: *Neurosurgery* 41 (1997), Nr. 1, S. 220–8; discussion 228–9
- [Molyneux u. a. 2002] MOLYNEUX, A. ; KERR, R. ; 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 randomised trial. In: *Lancet* 360 (2002), Nr. 9342, S. 1267–74
- [Molyneux u. a. 2004] MOLYNEUX, Andrew J. ; CEKIRGE, Saruhan ; SAATCI, Isil ; GÁL, Gyula: Cerebral Aneurysm Multicenter European Onyx (CAMEO) trial: results of a prospective observational study in 20 European centers. In: *AJNR Am J Neuroradiol* 25 (2004), Jan, Nr. 1, S. 39–51
- [Moret u. a. 1994] MORET, J. ; PIEROT, I. ; BOULIN, A. et a.: „Remodelling“ of the arterial wall of the parent vessel in the endovascular treatment of intracranial aneurysms. In: *Neuroradiology* 36:Suppl 1 (1994), S. S83
- [Murayama u. a. 2003] MURAYAMA, Y. ; NIEN, Y. L. ; DUCKWILER, G. ; GOBIN, Y. P. ; JAHAN, R. ; FRAZEE, J. ; MARTIN, N. ; VINUELA, F.: Guglielmi detachable coil embolization of cerebral aneurysms: 11 years' experience. In: *J Neurosurg* 98 (2003), Nr. 5, S. 959–66
- [Murayama u. a. 1997] MURAYAMA, Y. ; VINUELA, F. ; SUZUKI, Y. ; DO, H. M. ; MASSOUD, T. F. ; GUGLIELMI, G. ; JI, C. ; IWAKI, M. ; KUSAKABE, M. ; KAMIO, M. ; ABE, T.: Ion implantation and protein coating of detachable coils for endovascular treatment of cerebral aneurysms: concepts and preliminary results in swine models. In: *Neurosurgery* 40 (1997), Nr. 6, S. 1233–43; discussion 1243–4.
- [Murayama u. a. 2000] MURAYAMA, Y. ; VINUELA, F. ; TATESHIMA, S. ; VINUELA, Jr. F. ; AKIBA, Y.: Endovascular treatment of experimental aneurysms by use of a combination of liquid embolic agents and protective devices. In: *AJNR Am J Neuroradiol* 21 (2000), Nr. 9, S. 1726–35
- [Nagata u. a. 1979] NAGATA, I. ; HANDA, H. ; HASHIMOTO, N.: Experimentally induced cerebral aneurysms in rats: part IV–cerebral angiography. In: *Surg Neurol* 12 (1979), Nr. 5, S. 419–24
- [Nehls u. a. 1985] NEHLS, D. G. ; FLOM, R. A. ; CARTER, L. P. ; SPETZLER, R. F.: Multiple intracranial aneurysms: determining the site of rupture. In: *J Neurosurg* 63 (1985), Sep, Nr. 3, S. 342–348
- [Paddleford u. Erhardt 1992] PADDLEFORD, R.R. ; ERHARDT, W.: *Anästhesie bei Kleintieren*. Schattauer Veterinärmedizin, 1992

- [Park u. a. 2005] PARK, H. K. ; HOROWITZ, M. ; JUNGREIS, C. ; GENEVRO, J. ; KOEBBE, C. ; LEVY, E. ; KASSAM, A.: Periprocedural morbidity and mortality associated with endovascular treatment of intracranial aneurysms. In: *AJNR Am J Neuroradiol* 26 (2005), Nr. 3, S. 506–14
- [Pile-Spellman u. Wu 1997] PILE-SPPELLMAN, J. ; WU, J.: Coil embolization of aneurysms: angiographic and histologic changes. In: *AJNR Am J Neuroradiol* 18 (1997), Nr. 1, S. 43–4
- [Piotin u. a. 2000] PIOTIN, M. ; MANDAI, S. ; MURPHY, K. J. ; SUGIU, K. ; GAILLOUD, P. ; MARTIN, J. B. ; RUFENACHT, D. A.: Dense packing of cerebral aneurysms: an in vitro study with detachable platinum coils. In: *AJNR Am J Neuroradiol* 21 (2000), Nr. 4, S. 757–60
- [Qureshi u. a. 1998] QURESHI, A. I. ; SUAREZ, J. I. ; PAREKH, P. D. ; SUNG, G. ; GEOCADIN, R. ; BHARDWAJ, A. ; TAMARGO, R. J. ; ULATOWSKI, J. A.: Risk factors for multiple intracranial aneurysms. In: *Neurosurgery* 43 (1998), Nr. 1, S. 22–6; discussion 26–7
- [Raabe u. a. 2003] RAABE, A ; SEIFERT, V ; SCHMIEDEK, P ; STEINMETZ, H ; BERTALANFFY, H ; STEIGER, H-J ; STOLKE, D ; FORSTING, M: Management nichtrupturierter intrakranieller Aneurysmen. In: *Deutsches Ärzteblatt* 100 (2003), Nr. 5, S. A 256–62
- [Raaymakers u. a. 1998] RAAZMAKERS, T. W. ; RINKEL, G. J. ; LIMBURG, M. ; ALGRA, A.: Mortality and morbidity of surgery for unruptured intracranial aneurysms: a meta-analysis. In: *Stroke* 29 (1998), Nr. 8, S. 1531–8
- [Raghavan u. a. 2005] RAGHAVAN, M. L. ; MA, B. ; HARBAUGH, R. E.: Quantified aneurysm shape and rupture risk. In: *J Neurosurg* 102 (2005), Nr. 2, S. 355–62
- [Raymond u. a. 2003a] RAYMOND, J. ; GUILBERT, F. ; WEILL, A. ; GEORGANOS, S. A. ; JURAVSKY, L. ; LAMBERT, A. ; LAMOUREUX, J. ; CHAGNON, M. ; ROY, D.: Long-term angiographic recurrences after selective endovascular treatment of aneurysms with detachable coils. In: *Stroke* 34 (2003), Nr. 6, S. 1398–403
- [Raymond u. a. 2003b] RAYMOND, J. ; METCALFE, A. ; DESFAITS, A. C. ; RIBOURTOUT, E. ; SALAZKIN, I. ; GILMARTIN, K. ; EMBRY, G. ; BOOCK, R. J.: Alginate for endovascular treatment of aneurysms and local growth factor delivery. In: *AJNR Am J Neuroradiol* 24 (2003), Nr. 6, S. 1214–21
- [Reith 1999] REITH, W.: Spontaneous intracerebral hemorrhage: the clinical neuroradiological view. In: *Radiologe* 39 (1999), Oct, Nr. 10, S. 828–837
- [Reul u. a. 1997a] REUL, J. ; SPETZGER, U. ; WEIS, J. ; SURE, U. ; GILSBACH, J. M. ; THRON, A.: Endovascular occlusion of experimental aneurysms with detachable coils: influence of packing density and perioperative anticoagulation. In: *Neurosurgery* 41 (1997), Nr. 5, S. 1160–5; discussion 1165–8

- [Reul u. a. 1997b] REUL, J. ; WEIS, J. ; SPETZGER, U. ; KONERT, T. ; FRICKE, C. ; THRON, A.: Long-term angiographic and histopathologic findings in experimental aneurysms of the carotid bifurcation embolized with platinum and tungsten coils. In: *AJNR Am J Neuroradiol* 18 (1997), Nr. 1, S. 35–42
- [Richter u. a. 1999] RICHTER, G. M. ; PALMAZ, J. C. ; NOELDGE, G. ; TIO, F.: Relationship between blood flow, thrombus, and neointima in stents. In: *J Vasc Interv Radiol* 10 (1999), Nr. 5, S. 598–604
- [Rinne u. a. 1994] RINNE, J. ; HERNESNIEMI, J. ; PURANEN, M. ; SAARI, T.: Multiple intracranial aneurysms in a defined population: prospective angiographic and clinical study. In: *Neurosurgery* 35 (1994), Nov, Nr. 5, S. 803–808
- [Rohnert u. a. 1998] ROHNERT, W. ; HANIG, V. ; HIETSCHOLD, V. ; ABOLMAALI, N.: Detection of aneurysm in subarachnoid hemorrhage - CT angiography vs. digital subtraction angiography. In: *Aktuelle Radiol* 8 (1998), Nr. 2, S. 63–70
- [Ronkainen u. a. 1995] RONKAINEN, A. ; HERNESNIEMI, J. ; TROMP, G.: Special features of familial intracranial aneurysms: report of 215 familial aneurysms. In: *Neurosurgery* 37 (1995), Jul, Nr. 1, S. 43–6; discussion 46–7
- [Saatci u. a. 2003] SAATCI, Isil ; CEKIRGE, H. S. ; CICERI, Elisa F M. ; MAWAD, Michel E. ; PAMUK, A. G. ; BESIM, Aytakin: CT and MR imaging findings and their implications in the follow-up of patients with intracranial aneurysms treated with endosaccular occlusion with onyx. In: *AJNR Am J Neuroradiol* 24 (2003), Apr, Nr. 4, S. 567–578
- [Safi u. a. 1997] SAFI, Jr. J. ; GLOE, T. R. ; RICCIONI, T. ; KOVESDI, I. ; CAPOGROSSI, M. C.: Gene therapy with angiogenic factors: a new potential approach to the treatment of ischemic diseases. In: *J Mol Cell Cardiol* 29 (1997), Nr. 9, S. 2311–25
- [Sartor 2006] SARTOR, K.: *Neuroradiologie*. Sartor, K., 2006
- [Senapati u. a. 1985] SENAPATI, A. ; CARLSSON, L. K. ; FLETCHER, C. D. ; BROWSE, N. L. ; THOMPSON, R. P.: Is tissue copper deficiency associated with aortic aneurysms? In: *Br J Surg* 72 (1985), Nr. 5, S. 352–3
- [Short u. a. 2001] SHORT, J. G. ; FUJIWARA, N. H. ; MARX, W. F. ; HELM, G. A. ; CLOFT, H. J. ; KALLMES, D. F.: Elastase-induced saccular aneurysms in rabbits: comparison of geometric features with those of human aneurysms. In: *AJNR Am J Neuroradiol* 22 (2001), Nr. 10, S. 1833–7.
- [Sidman u. a. 1996] SIDMAN, R. ; CONNOLLY, E. ; LEMKE, T.: Subarachnoid hemorrhage diagnosis: lumbar puncture is still needed when the computed tomography scan is normal. In: *Acad Emerg Med* 3 (1996), Sep, Nr. 9, S. 827–831

- [Simpson u. a. 1968] SIMPSON, C. F. ; KLING, J. M. ; ROBBINS, R. C. ; HARMS, R. H.: Beta-aminopropionitrile-induced aortic ruptures in turkeys: inhibition by reserpine and enhancement by monoamine oxidase inhibitors. In: *Toxicol Appl Pharmacol* 12 (1968), Nr. 1, S. 48–59
- [Sluzewski u. a. 2003] SLUZEWSKI, M. ; ROOIJ, W. J. ; RINKEL, G. J. ; WIJNALDA, D.: Endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms with detachable coils: long-term clinical and serial angiographic results. In: *Radiology* 227 (2003), Nr. 3, S. 720–4
- [Soga u. a. 2004] SOGA, Y. ; PREUL, M. C. ; FURUSE, M. ; BECKER, T. ; MCDUGALL, C. G.: Calcium alginate provides a high degree of embolization in aneurysm models: a specific comparison to coil packing. In: *Neurosurgery* 55 (2004), Nr. 6, S. 1401–9; discussion 1409
- [Solymosi u. a. 2005] SOLYMOSSI, L. ; CHAPOT, R. ; BENDSZUS, M.: Stent, Ballon oder Clip? In: *Klinische Neuroradiologie* 3 (2005), S. 145–60
- [Spetzger u. a. 1996] SPETZGER, U. ; REUL, J. ; WEIS, J. ; BERTALANFFY, H. ; THRON, A. ; GILSBACH, J. M.: Microsurgically produced bifurcation aneurysms in a rabbit model for endovascular coil embolization. In: *J Neurosurg* 85 (1996), Nr. 3, S. 488–95
- [Steffe u. Snell 1955] STEFFEE, C. H. ; SNELL, K. C.: Dissecting aortic aneurysm in hamsters treated with cortisone acetate. In: *Proc Soc Exp Biol Med* 90 (1955), Nr. 3, S. 712–4
- [Stehbens 1981] STEHBENS, W. E.: Aetiology of cerebral aneurysms. In: *Lancet* 2 (1981), Nr. 8245, S. 524–5
- [Stehbens 1998] STEHBENS, W. E.: Apoptosis and matrix vesicles in the genesis of arterial aneurysms of cerebral arteries. In: *Stroke* 29 (1998), Jul, Nr. 7, S. 1478–1480
- [Stehbens 2000] STEHBENS, W. E.: The significance of programmed cell death or apoptosis and matrix vesicles in atherogenesis. In: *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 46 (2000), Feb, Nr. 1, S. 99–110
- [Strickland u. Bond 1983] STRICKLAND, H. L. ; BOND, M. G.: Aneurysms in a large colony of squirrel monkeys (*Saimiri sciureus*). In: *Lab Anim Sci* 33 (1983), Nr. 6, S. 589–92
- [Struffert u. Reith 2002] STRUFFERT, T. ; REITH, W.: Evaluation of MR angiography in the presentation of intracranial aneurysms. In: *Radiologe* 42 (2002), Nov, Nr. 11, S. 898–904
- [Szikora u. a. 1994] SZIKORA, I. ; GUTERMAN, L. R. ; WELLS, K. M. ; HOPKINS, L. N.: Combined use of stents and coils to treat experimental wide-necked carotid aneurysms: preliminary results. In: *AJNR Am J Neuroradiol* 15 (1994), Nr. 6, S. 1091–102

- [Teunissen u. a. 1996] TEUNISSEN, L. L. ; RINKEL, G. J. ; ALGRA, A. ; GIJN, J. van: Risk factors for subarachnoid hemorrhage: a systematic review. In: *Stroke* 27 (1996), Mar, Nr. 3, S. 544–549
- [Tilson u. Davis 1983] TILSON, M. D. ; DAVIS, G.: Deficiencies of copper and a compound with ion-exchange characteristics of pyridinoline in skin from patients with abdominal aortic aneurysms. In: *Surgery* 94 (1983), Nr. 2, S. 134–41
- [Turjman u. a. 1994] TURJMAN, F. ; MASSOUD, T. F. ; JI, C. ; GUGLIELMI, G. ; VINUELA, F. ; ROBERT, J.: Combined stent implantation and endosaccular coil placement for treatment of experimental wide-necked aneurysms: a feasibility study in swine. In: *AJNR Am J Neuroradiol* 15 (1994), Nr. 6, S. 1087–90
- [Wakhloo u. a. 1998] WAKHLOO, A. K. ; LANZINO, G. ; LIEBER, B. B. ; HOPKINS, L. N.: Stents for intracranial aneurysms: the beginning of a new endovascular era? In: *Neurosurgery* 43 (1998), Nr. 2, S. 377–9
- [Wakhloo u. a. 1994] WAKHLOO, A. K. ; SCHELLHAMMER, F. ; VRIES, J. de ; HABERSTROH, J. ; SCHUMACHER, M.: Self-expanding and balloon-expandable stents in the treatment of carotid aneurysms: an experimental study in a canine model. In: *AJNR Am J Neuroradiol* 15 (1994), Nr. 3, S. 493–502
- [Wanke u. a. 2003a] WANKE, I. ; BUSCH, E.W. ; STOLKE, D.: Subarachnoidalblutung - Diagnostik und therapeutische Optionen. In: *Radiologie up2date* 3 (2003), S. 355–78
- [Wanke u. a. 2005] WANKE, I. ; DOERFLER, A. ; GOERICKE, S. ; GIZEWSKI, E. R. ; SANDALCIOGLU, E. ; MOEMKEN, S. ; STOLKE, D. ; FORSTING, M.: Treatment of wide-necked intracranial aneurysms with a self-expanding stent: mid-term results. In: *Zentralbl Neurochir* 66 (2005), Nov, Nr. 4, S. 163–169
- [Wanke u. a. 2003b] WANKE, I. ; DOERFLER, A. ; SCHOCH, B. ; STOLKE, D. ; FORSTING, M.: Treatment of wide-necked intracranial aneurysms with a self-expanding stent system: initial clinical experience. In: *AJNR Am J Neuroradiol* 24 (2003), Nr. 6, S. 1192–9
- [Wanke u. a. 2003c] WANKE, I. ; EGELHOF, T. ; DORFLER, A. ; FORSTING, M.: Intracranial aneurysms: pathogenesis, rupture risk, treatment options. In: *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 175 (2003), Nr. 8, S. 1064–70
- [Weber u. a. 2000] WEBER, W. ; HENKES, H. ; KÜHNE, D.: Stent implantation into the basilar artery for supporting endovascular aneurysm treatment. In: *Nervenarzt* 71 (2000), Oct, Nr. 10, S. 843–848
- [Weir u. a. 1998] WEIR, B. K. ; KONGABLE, G. L. ; KASSELL, N. F. ; SCHULTZ, J. R. ; TRUSKOWSKI, L. L. ; SIGREST, A.: Cigarette smoking as a cause of aneurysmal subarachnoid hemorrhage and risk for vasospasm: a report of the Cooperative Aneurysm Study. In: *J Neurosurg* 89 (1998), Sep, Nr. 3, S. 405–411

- [Weiss u. a. 2003] WEISS, J. ; MAESS, J. ; NEBENDAHL, K.: *Haus- und Versuchstierpflege*. Enke Verlag, 2003
- [Wiebers u. Torres 1992] WIEBERS, D. O. ; TORRES, V. E.: Screening for unruptured intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. In: *N Engl J Med* 327 (1992), Sep, Nr. 13, S. 953–955
- [Wiebers u. a. 2003] WIEBERS, D. O. ; WHISNANT, J. P. ; HUSTON, 3rd J. ; MEISSNER, I. ; BROWN, Jr. R. D. R. D. ; PIEPGRAS, D. G. ; FORBES, G. S. ; THIELEN, K. ; NICHOLS, D. ; O’FALLON, W. M. ; PEACOCK, J. ; JAEGER, L. ; KASSELL, N. F. ; KONGABLE-BECKMAN, G. L. ; TORNER, J. C.: Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. In: *Lancet* 362 (2003), Nr. 9378, S. 103–10
- [Wiesmann u. a. 2002] WIESMANN, Martin ; MAYER, Thomas E. ; YOUSRY, Indra ; MEDELE, Ralph ; HAMANN, Gerhard F. ; BRÜCKMANN, Hartmut: Detection of hyperacute subarachnoid hemorrhage of the brain by using magnetic resonance imaging. In: *J Neurosurg* 96 (2002), Apr, Nr. 4, S. 684–689
- [Workman u. a. 2002] WORKMAN, M. J. ; CLOFT, H. J. ; TONG, F. C. ; DION, J. E. ; JENSEN, M. E. ; MARX, W. F. ; KALLMES, D. F.: Thrombus formation at the neck of cerebral aneurysms during treatment with Guglielmi detachable coils. In: *AJNR Am J Neuroradiol* 23 (2002), Nr. 9, S. 1568–76
- [Yalamanchili u. a. 1998] YALAMANCHILI, K. ; ROSENWASSER, R. H. ; THOMAS, J. E. ; LIEBMAN, K. ; MCMORROW, C. ; GANNON, P.: Frequency of cerebral vasospasm in patients treated with endovascular occlusion of intracranial aneurysms. In: *AJNR Am J Neuroradiol* 19 (1998), Mar, Nr. 3, S. 553–558
- [Yamazoe u. a. 1990] YAMAZOE, N. ; HASHIMOTO, N. ; KIKUCHI, H. ; KANG, Y. ; NAKATANI, H. ; HAZAMA, F.: Study of the elastic skeleton of intracranial arteries in animal and human vessels by scanning electron microscopy. In: *Stroke* 21 (1990), Nr. 5, S. 765–70

# Danksagung

Herrn Prof. Dr. W. Schmahl danke ich herzlich für die Betreuung meiner Arbeit, die wertvolle Hilfestellung und seine ständige Gesprächsbereitschaft.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. M. Forsting - er stellte mich nicht nur als Tierärztin in seiner Abteilung an und ermöglichte die Anfertigung dieser Dissertation - sondern begleitete und begutachtete diese Arbeit mit stetigem Interesse.

Herrn Prof. Dr. A. Dörfler danke ich dafür, dass er mein wissenschaftliches Interesse geweckt, mir das Thema dieser Dissertation bereitgestellt und mich bei meinen ersten Schritten im Berufsleben und der Forschung begleitet hat.

Besonders herzlich möchte ich mich bei meiner Kollegin Frau Dr. S. Göricke bedanken. Sie hat mich als Betreuerin und Ratgeberin bei der Anfertigung und Auswertung dieser Arbeit immer geduldig und hilfreich, mit wohlwollender Kritik und vorbildlichem Engagement unterstützt und ermutigt.

Herr Dr. W. Becker hat mir den selbstständigen Umgang mit wissenschaftlichen und insbesondere tierexperimentellen Projekten gezeigt. Ich danke ihm herzlich für seine persönliche Unterstützung bei den Operationen und Interventionen sowie die allzeit gewährte Diskussionsbereitschaft.

Meinen Kolleginnen und Kollegen, insbesondere den MTRA V. Böhner, A. Fischer-Schramm, S. Lindner, S. Maderwald, L. Schäfer, N. Sippel und A. Sombetzki danke ich für ihre Hilfsbereitschaft und Unterstützung an den Geräten. Mein weiterer Dank gilt den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des ZTL für die beispielhafte Betreuung meiner Versuchstiere.

Ein herzliches Dankeschön gilt Frau J. Albert für ihre Assistenz bei den Abschlusskontrollen und für unsere freundschaftlichen Gespräche sowie Frau U. Florack für das Korrekturlesen.

Bei allen meinen Freunden, insbesondere bei W. Oellrich und M. Kromm, aber auch bei N. und L. Cay, A. und D. Dudde, D. Link, C. und J. Platt, I. Schwarzer, S. Weber und vor allem bei A. Engels und S. Schlachter möchte ich mich für ihre Freundschaft und ihren Ansporn bedanken.

Meiner Mutter, Brunhilde Blechschmid, danke ich dafür, dass sie mir mein Studium großzügig finanzierte und mich immer bei allen meinen Vorhaben bedingungslos unterstützte. Frau H. Parohl danke ich für die ermutigenden Gespräche und ihren herzlichen Rückhalt.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Ehemann, Michael Parohl, für seine liebevolle und tatkräftige Unterstützung bereits seit dem Studium, für seine aufbauenden Worte und seine unendliche Geduld.

# Lebenslauf

**Name:** Nina Parohl, geb. Blechschmid  
**Adresse:** Heinrich-Imbusch-Straße 8a  
59174 Kamen

**Geburtsdatum:** 22.01.1974  
**Geburtsort:** Dortmund  
**Staatsangehörigkeit:** deutsch  
**Familienstand:** verheiratet

**Eltern:** Franz-Josef Blechschmid, Kfz-Mechaniker  
Brunhilde Blechschmid, Kürschnerin

**Schulausbildung:**  
1980 - 1982 Brechtener Grundschule, Dortmund  
1983 - 1984 Diesterweggrundschule, Kamen  
1984 - 1993 Städtisches Gymnasium, Kamen  
17.06.1993 Schulabschluss: Allgemeine Hochschulreife

**Weitere Ausbildung:**  
01.01. - 30.09.1994 Freiwilliges soziales Jahr, AWO Unna

**Hochschulausbildung:**  
Oktober 1994 Studienbeginn an der Tierärztlichen Hochschule Hannover  
30.08.2002 Studienende mit Bestehen des 3. Staatsexamens der tierärztlichen Prüfung

**Beruflicher Werdegang:**  
seit Februar 2003 Tierärztliche Tätigkeit in der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Neuro-radiologie am Universitätsklinikum Essen  
Beginn der Promotion