

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

**Der angiographische und histopathologische Vergleich der
Verschlussrate von mit Nylon Helix Fibered Platinum Coils
behandelten, experimentell erzeugten Aneurysmen in New
Zealand White Rabbits zu mit Bare Platinum Coils behandelten
Aneurysmen**

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

**Der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2010**

vorgelegt von: Wolfgang Hoffmann

geb. am 31.12.1980 in Zweibrücken

1. Einleitung.....	5
1.1 Abstract.....	5
1.2 Abstract (English).....	8
2. Grundlagen.....	11
2.1 Zielsetzung und Fragestellung.....	11
2.2 Anatomisch - physiologische Grundlagen.....	11
2.2.1 Aneurysmen und Ihre Definition sowie Morphologie.....	11
2.2.1.1 Morphologische Aneurysmatypen.....	12
2.2.1.2 Pathogenetische Aneurysmatypen.....	13
2.2.2 Entstehungstheorien.....	14
2.3 Diagnostik der aneurysmatischen Gefäßmissbildung.....	16
2.3.1 CTA.....	16
2.3.2 MRA.....	17
2.3.3 DSA.....	18
2.4 Epidemiologie der aneurysmatischen Gefäßmissbildung.....	21
2.5 Die Subarachnoidalblutung.....	22
2.5.1 Klinik der Subarachnoidalblutung.....	22
2.5.2 Diagnostik, Prognose und Komplikationen der SAB.....	24
2.5.3 Therapeutische Möglichkeiten der Subarachnoidalblutung.....	28
2.5.3.1 Operativ – neurochirurgische Therapie.....	28
2.5.3.2 Interventionelle neuroradiologische Therapie.....	30
2.6 Coilmaterialien und Ihre Entwicklung.....	33
2.6.1 Die Entwicklung des ersten Coils.....	33
2.6.2 Die Technik des Coilings am menschlichen Aneurysma.....	36
2.6.3 Fasercoils – Entstehung, Hintergrund, Funktion.....	37

3. Material und Methoden.....	39
3.1 Versuchstier Kaninchen.....	39
3.1.1 Modellentwicklung.....	40
3.2 Narkoseverfahren und operative Eingriffe.....	42
3.2.1 Narkoseverfahren.....	42
3.2.2 Operative Eingriffe.....	43
3.2.2.1 Aneurysmainduktion.....	43
3.2.2.2 Aneurysmaembolisation.....	46
3.3 Wahl der Coils zur Embolisation.....	48
3.4 Einteilung der Gruppen.....	48
3.5 Kontrollangiographie.....	49
3.6 Euthanasie der Tiere.....	50
3.7 Histologische Aufbereitung der Präparate.....	50
3.7.1 Methylmethacrylat - Fixierung.....	51
4. Ergebnisse.....	52
4.1 Statistiken.....	52
4.2 Gruppe 1.....	57
4.3 Gruppe 2.....	59
4.4 Angiographische Kontrollen.....	60
4.5 Zusammenfassende Beurteilung.....	61
5. Diskussion.....	62
6. Literaturverzeichnis.....	70
7. Danksagung.....	87
8. Lebenslauf.....	88

Abkürzungsverzeichnis

ACI	Arteria carotis interna
ACP	Artria cerebri posterior
CT	Computertomographie
CTA	Computertomographische Angiographie
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
GDC	Guglielmi Detachable Coil
HE	Hematoxylin - Eosin
MRT	Magnetresonanztomographie
MRA	Magnetresonanzangiographie
MW	Mittelwert
NaCl	Natriumchlorid
NZW	New Zealand White Rabbit
SAB	Subarachnoidalblutung
SHT	Schädelhirntrauma
SD	Standardabweichung (v. standard deviation, engl.)
TOF	Time Of Flight MRA
ZNS	zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1 Abstract

Zielsetzung

Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war es zum einen die Verschlussrate von mit Guglielmi Detachable Coils (GDCs) behandelten experimentell erzeugten Aneurysmen mit der mit Nylon - Faser - bestückten („Helix - Fibered“, Fa. EV3 Endovascular, Inc., Plymouth MN, USA) Platincoils behandelten Aneurysmen zu vergleichen. Des weiteren sollten Aussagen über das Handling der verschiedenen Materialien getroffen werden. Hierzu wurden in New Zealand White Rabbits an der rechten A. carotis communis Aneurysmen experimentell induziert.

Es wurden sowohl angiographische (nach 3 und 6 Monaten) sowie histologische Untersuchungen (nach 6 Monaten) durchgeführt. Das Handling der unterschiedlichen Materialien und die angiographischen und histopathologischen Verschlussraten der unterschiedlichen Coils wurden miteinander verglichen.

Material und Methoden

Die Aneurysmen wurden in der rechten A. carotis communis an 20 Tieren induziert. Es erfolgte eine Einteilung in zwei Gruppen zu je 10 Tieren, die Aneurysmen in Gruppe 1 wurden mit den nylonfaserbestückten Platinspiralen versorgt, Gruppe 2 erhielt die bislang verwendeten „bare

metal“ GDC-Coils. In beiden Gruppen erfolgte nach Intervention eine Antikoagulation mit Acetylsalicylsäure.

Post interventionem bestimmten wir rechnerisch die Packungsdichte der Aneurysmen.

Bei beiden Gruppen wurde nach drei Monaten eine angiographische Kontrolle sowie eine digitale Größenbestimmung der Aneurysmen mittels Vermessung am PC durchgeführt. Nach sechs Monaten erfolgte eine erneute DSA, hiernach die Tötung der Tiere und in beiden Gruppen die histologische Evaluation nach einer Fixierung in Methylmethacrylat zur Erhaltung der Embolisate in situ.

Ergebnisse

Bei allen aufgeführten Tieren konnte erfolgreich ein Aneurysma induziert werden. Die durchschnittliche Größe (Durchmesser x Höhe) lag in Gruppe 1 bei 22,4 mm² (durchschnittlich 3,9 mm x 5,7 mm), in Gruppe 2 bei 23,3 mm² (3,9 mm x 5,9 mm).

Die aus berechnetem Aneurysmavolumen und angenommenem Coilvolumen der eingebrachten Spiralen errechnete Packungsdichte (Packing) ergab bei Gruppe 1 im Mittel 32,4% ± 2% Standardabweichung, bei Gruppe 2 52% ± 0,9% Standardabweichung.

Die angiographisch bestimmte Verschlussrate von Gruppe 1 lag bei 92,9% ± 3,6 % Standardabweichung nach drei Monaten, 93,2 %, ± 3,3 % Standardabweichung nach sechs Monaten. Bei Gruppe 2 lagen die Ergebnisse nach drei Monaten bei 93,4 %, ± 3,3 % Standardabweichung, nach sechs Monaten bei 93,6 % ± 3,5 % Standardabweichung. Nach sechs Monaten erfolgte bei allen Tieren die Tötung und anschließende

histologische Untersuchung. Hier zeigte Gruppe 1 eine deutliche Fibrozyteneinwanderung sowie Fibrosierung, teilweise auch mit granulomatöser Reaktion des Endothelgewebes, wesentlich deutlicher ausgeprägt als bei Gruppe 2 (GDC). Organisierte Thromben waren in beiden Gruppen bei allen Tieren nachzuweisen.

Im Vergleich der Verschlussraten konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe 1 und 2 gefunden werden. Die Zeit (3 oder 6 Monate) beeinflusste das Ergebnis nicht.

Wesentliche Unterschiede ergaben sich jedoch im Rahmen des bestimmten Packings, hier ließen sich die Bare - Platinum - Coils deutlich dichter einbringen (berechnet 52 %) als die Helix - Fibered Coils (berechnet 32 %).

Diskussion

Die Studie zeigt, dass es primär keine signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit GDC und Fasercoils in der Verschlussrate der Aneurysmen gibt. Dennoch war bei den Fasercoils eine deutlichere Fibrosierung sowie granulomatöse Gewebereaktion nachweisbar, bei gleichzeitig geringerer Coildichte im Dom des Aneurysmas. Berechnet wurde ein Unterschied von etwa 20 % mehr Packungsdichte unter Benutzung der Bare - Platinum - Coils. Die hohe Steifigkeit des Fasercoil-Systems führt zu einer geringeren Packungsdichte. Sie war auch subjektiv im Rahmen der Intervention zu beobachten. Es ist erwiesen, dass die Dichte der Coils im Lumen mit der Verschlussrate korreliert. Es ist weiterhin von Vorteil, dicht gepackte Coilschlingen im Aneurysma zu

erzeugen, da initial der Blutfluss, der Blutdruck und der transmurale Druck im Aneurysmadom sinken.

Die geringere Dichte der Fasercoils konnte also offenbar durch die höhere Fibrosierung sowie Gewebereaktion kompensiert werden.

Die Beschichtung mit Nylonfasern kann somit das gewünschte Ziel der Fibrosierung, Kollagenetzwerkinduktion sowie granulomatösen Gewebereaktion zumindest bedingt erreichen. Folglich könnte man, wenn das Handling und somit das Packing der Nylonfasermaterialien verbessert würde, eventuell eine höhere Verschlussrate erzielen.

Eine höhere initiale Thrombogenität (nach drei Minuten Blutexposition) wird diskutiert. Diese Tatsache konnte in der vorliegenden Arbeit nicht bewertet werden, da das Modell zur Bewertung von Ischämien nicht geeignet ist.

1.2 Abstract (English)

Aim of the Study

The aim of the study was to compare the so far gained experiences with the use of Guglielmi Detachable Coils (GDCs) (bare platinum) with the new nylon - helix - fibered coils of EV3 Endovascular, Inc., Plymouth MN, USA in a experimental study using New – Zealand – White – Rabbits. Furthermore we wanted to assess the handling of the different materials. We induced experimental aneurysms at the right common carotid artery. After that angiologic (after 3 and 6 months) and histologic findings were compared. On one side we compared the handling of the different

materials, on the other side the angiologic and histopathologic occlusion rates were evaluated.

Materials and Methods

The aneurysms were induced in 20 individuals using the right common carotid artery. After that we divided them into two groups, both containing ten animals. Group one was for the helix-fibered-coil treated individuals, group two for the bare-metal-coil rabbits.

All animals were treated with acetylsalicylic acid post interventionem. Packing was calculated after Embolisation.

After three month both groups got an angiographic DSA – control and a digital measurement of the aneurysm evaluating its height and diameter again. After six month we repeated the procedure, followed by the euthanasia of the animals and the histopathologic evaluation. The subjects were fixed in methylnmethacrylate to keep the coils in situ.

Conclusions

We could successfully induce aneurysms in all individuals. The mean diameter was about 3,9 mm, the mean height about 5,7 mm in group one, group two gained 3,9 mm x 5,9 mm. The calculated packing of the coils in the aneurysms, using the volume of coils and aneurysms, counted 32,4% ± 19,8 % standard deviation in group one, 52,0 % ± 0,8 % in group two. The angiographical gained occlusion rate of group one was about 92,9 % ± 3,6% standard deviation after 3 months, 93,2 % ± 3,3 % after 6 months post interventionem. Group two was about 93,4 % ± 3,3 % after three

months and $93,6 \% \pm 3,3 \%$ standard deviation after 6 months. After euthanasia and histopathologic examination group one showed fibrotisation with fibrocytes, granulomatous reaction of the endothel tissue, more obvious than in group two. An organised thrombus was found in both cases. In the comparison of the occlusion rates we found no significant difference between both groups, the time we waited (3 or six months) made no difference as well.

Relevant differences were found in the packing - rate, the bare - platinum - coils could be placed in a higher density (50 % calculated) than the fibered coils (32 % calculated).

Discussion

The study shows no significant differences between the treatment with fibered coils or bare - platinum - coils when looking at the occlusion rates. However, the fibrotisation and granulomatous tissue reaction, the endothel proliferation was more present in the samples treated with fibered coils. The density of the used coils was lower. The difference in calculated packing was about 20 % more when using bare - platinum - coils. The higher stiffness of the system was the reason for that, which we could see also while using them, it was subjectively harder to place the fibered coils. It is proved that the coil density correlates with the occlusion rate. Furthermore it is useful to raise the packing density for lower blood flow and blood pressure shortly after intervention. The lower density of the fibered - coils was somehow able to be compensated by the higher fibrotisation and tissue reaction. Consequently one could, when optimizing the handling and packing ability of the fibered - coils, improve the occlusion

rate some more, although it is pretty high yet. Furthermore we can say that the fibered – coils reached the aim to fibrotisate and gain a tissue reaction better than the GDCs. One author described an initially higher thrombogenicity of the fibered materials (after three minutes). This fact could in that case not be evaluated, because the model is not made to assess an ischemia. Furthermore we found no difference between three or six months in occlusion rates.

2. Grundlagen

2.1 Zielsetzung und Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit soll der Vergleich von unbeschichteten Platin - Coils zu neu entwickelten Coils mit Nylonfaserbestückung im Hinblick auf Verschlussrate und Handling der Materialien untersucht werden. Angiographische als auch histopathologische Auswertungen nach 3 bzw. 6 Monaten wurden vorgenommen.

2.2 Anatomisch - physiologische Grundlagen

2.2.1 Aneurysmen und Ihre Definition sowie Morphologie

Definitionsgemäß stellt ein Aneurysma, unabhängig in welcher Lokalisation, eine pathologische, lokal begrenzte Ausweitung einer arteriellen (oder auch venösen) Gefäßwand dar. Diese kann überall dort

entstehen wo eine erworbene oder angeborene Wandschwäche, bedingt durch multiple Faktoren, vorliegt. [133,86]

Die intrakraniellen Aneurysmen im Speziellen werden nach Form, Größe (Morphologie), Art der Wandveränderung und Pathogenese unterschieden.

2.2.1.1 Morphologische Aneurysmatypen

Die morphologische Unterscheidung der intrakraniellen Aneurysmen definiert sich wie folgt:

Die sakkulären Aneurysmen, eine lokale, am ehesten beerenförmige Veränderung stellt die Regel der Gefäßmalformationen im cerebralen Stromgebiet dar (ca. 99 %). Die spindelförmigen, fusiformen Aneurysmen (Dilatation des gesamten Gefäßes auf einer längeren Strecke) sind die bedeutend seltenere Form, die gefunden wird (ca. 1 %). [132] Ein weiterer Unterscheidungspunkt ist die Größe der Aneurysmen [133], geordnet von klein nach groß ergeben sich 5 Abstufungen, die in vorgegebene Millimetergrenzen eingruppiert werden.

Definierte Bezeichnung	Größe in mm
Microaneurysma	< 2 mm
kleines Aneurysma	2 – 6 mm
mittleres Aneurysma	6 – 15 mm
großes Aneurysma	15 – 25 mm
Riesenaneurysma	> 25 mm

Tabelle 2.1: Aneurysmen und ihre definierten Größeneinteilungen

2.2.1.2 Pathogenetische Aneurysmatypen

Am strukturellen Aufbau eines Aneurysmas sind definitionsgemäß entweder alle drei anatomisch vorhandenen Gefäßwandschichten (intracerebral fehlt die Tunika adventitia), nur Teile davon oder gar keine eigenen Gefäßwandschichten beteiligt. Poeck [86] unterscheidet aus formalpathogenetischer Sicht generell, also auch peripher und nicht ausschließlich cerebral, folgende drei Aneurysmatypen:

1. Aneurysma verum, „echtes Aneurysma“
2. Aneurysma dissecans, „Dissezierendes Aneurysma“
3. Aneurysma spurium, „unechtes, auch falsches Aneurysma“

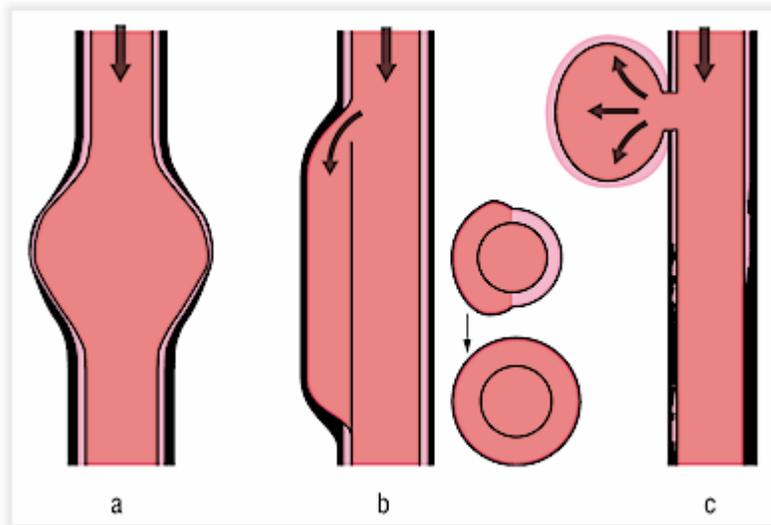


Bild 2.1: Schemata der Aneurysmen: a = Aneurysma verum; b = Aneurysma dissecans;
c = Aneurysma spurium

Quelle: Roche Lexikon Medizin, 5. Auflage, Urban/Fischer Verlag

Weitere, seltene Aneurysmaformen wie das fusiforme, spindelförmige Aneurysma findet man in Einzelfällen. Diese entstehen durch eine

Fragmentation der Lamina elastica interna vor allem bei Arteriosklerose sowie bei Dissektionen und Bindegewebserkrankungen. Häufig finden sich intramurale Hämatome und Thrombusformationen. [36,47,113]

2.2.2 Entstehungstheorien

Generell gelten für das Aneurysma verum die Arteriosklerose, nichtbakterielle Entstehung durch Vaskulitis, infektiöse Ursache und letztlich Gefäßverletzungen als Ursache.

Analog für das Aneurysma dissecans sind spontane Entstehungen oder genetische Prädispositionen zu nennen, für das Aneurysma spurium die iatrogene Gefäßpunktion, z.B. in der Leistenarterie nach Angiographie. [86,113,114,133]

Anders als bei peripheren Aneurysmen, wo sicher die degenerativen Gefäßwandveränderungen als Entstehungsgrund im Vordergrund stehen, sind intrakranielle Aneurysmen häufiger multifaktoriell und auch veranlagungsbedingt zu erklären. Es existiert ein Zusammenhang zwischen hereditären Erkrankungen des Bindegewebes, beispielsweise Ehlers-Danlos oder dem Marfan-Syndrom [114,121], bei polyzystischer Nierenerkrankung [13,38], fibromuskulärer Dysplasie [92] und auch dem Pseudoxanthoma Elasticum oder Grönblad - Strandberg - Syndrom (hier kommt es zur pathologischen Einlagerung von Calciumkristallen in das Bindegewebe und zu zerfallenden, brüchigen Fasern [51]), und gehäuftem Auftreten von Aneurysmen. Dies gilt natürlich analog für nicht kraniale Aneurysmen, wie beispielsweise die Aortenmissbildung bei Marfan-Syndrom. Es kommt pathogenetisch zu Defekten der Tunica media, der

histologisch mittleren Gefäßwandschicht, die letztendlich eine Erweiterung oder Aussackung und somit die Bildung eines Aneurysmas begünstigen.

Die primär essentielle arterielle Hypertonie gilt als Hauptfaktor zur Prädisposition von Gefäßveränderungen und somit auch der Aneurysma – Erkrankungen. [110,111,112,113,114,116,121]

Die genauen Mechanismen bedürfen allerdings noch der detaillierten Klärung. Ein Ansatz ist, dass bei langjähriger Hypertonie – Patienten die Elastizität und somit die Anpassungsfähigkeit des Gefäßsystemes sich verringern. Hinzu kommen arteriosklerotische Veränderungen, die auch diverse andere Gefäßkrankheiten nach sich ziehen können.

Denkbar sind auch Kombinationen aus mehreren Faktoren wie beispielsweise das Vorliegen einer Degeneration sowie einer Bindegewebserkrankung [112].

Weiterhin existieren sog. mykotische Aneurysmen, die aufgrund infektiös-embolischer Ereignisse entstehen. Es handelt sich hierbei jedoch um eine alte Bezeichnung, da Aneurysmen infektiös-embolischer Genese vor Entwicklung der antibiotischen Therapie wesentlich häufiger auftraten, es kam hier häufiger zur Sepsis [68] und deren Folgen.

Zuletzt bleiben auch Tumoren, also neoplastisch entstandene Aneurysmen oder entzündliche Gefäßkrankheiten als Ursache zu nennen, beispielsweise eine cerebrale Vaskulitis, z.B. eine sog. „Giant - Cell - Vaskulitis“ oder die „Beta-Amyloid-assoziierte Vaskulitis“. Hier handelt es sich jedoch um Raritäten.

Es ist nicht möglich, von nur einer Pathogenese zu sprechen, es bleibt die multifaktorielle Theorie zur Erklärung des Krankheitsbildes.

Typische Lokalisation der intrakraniellen Aneurysmen sind Gabelungen oder Gefäßabgänge, bevorzugt die der basalen Hirnarterien.

Solche Missbildungen der vorderen Zirkulation betreffend die A. communicans anterior, A. cerebri anterior und A. cerebri media, sind weitaus häufiger als solche der hinteren Zirkulation, also A. communicans posterior und arteria cerebri posterior [54,112,125,133].

2.3 Diagnostik der aneurysmatischen Gefäßmissbildung

Da ein zerebrales Aneurysma in der Regel keine Beschwerden verursacht, fällt es normalerweise entweder durch eine Subarachnoidalblutung auf, oder durch seine raumfordernde Wirkung und damit verbundener Kompression von z.B. Hirnnerven mit konsekutiven Ausfällen.

Inzidentelle Aneurysmen fallen bei ca. 1.8% der Patienten im Rahmen einer cerebralen MRT - Untersuchung auf [124].

Die Diagnostik kann nun vielfältig durchgeführt werden, wenn der Verdacht auf eine Gefäßmissbildung vorliegt.

2.3.1 CTA

Bei der im Jahre 1967 vom englischen Physiker Hounsfield entwickelten Technik, die Anfang der 70er Jahre des letzten Jahrhunderts in die Praxis eingeführt wurde, handelt es sich um ein inzwischen deutlich weiterentwickeltes und hoch sensitives Schnittbildverfahren, das zum Bildaufbau einen Computer benutzt. Die Detektionsgröße für ein Aneurysma liegt bei der CTA bei modernen Geräten im Rahmen von ca. 2 - 3 mm [54]. Dabei wird intravenös Kontrastmittel appliziert, um den intrakraniellen Gefäßverlauf darzustellen. Die Risiken der Untersuchungsmethode sind die Belastung des Patienten durch

Röntgenstrahlen, allergische Reaktionen aufgrund der Gabe von Kontrastmittel, sowie eventuell eine hierdurch induzierte Verschlechterung der Nierenfunktion, begünstigt durch schon vorgeschädigte Nieren des Patienten. [54,86]

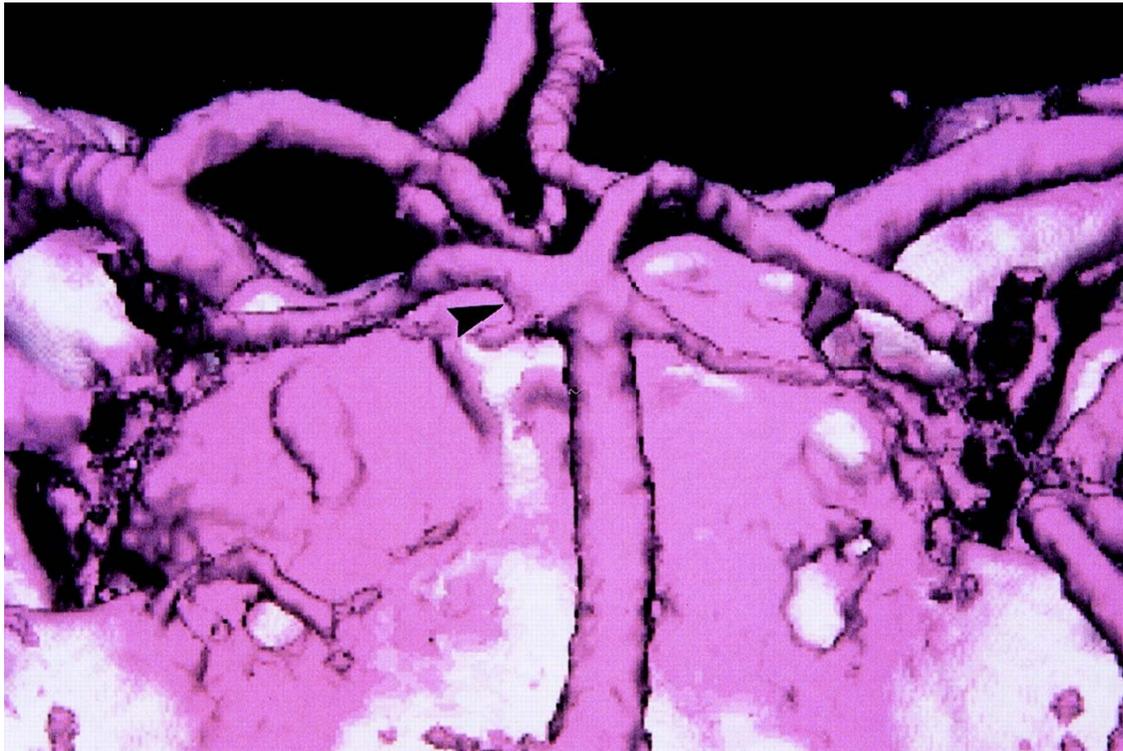


Bild 2.2: CTA eines Aneurysmas der Arteria basilaris. (digital eingefärbt) Quelle: Radiology, RSNA, 211, 479-506, 1999

2.3.2 MRA

Grundlegend gibt es bei der MRA 3 verschiedene Techniken zu unterscheiden. Die Time-of-flight MRA (TOF MRA), die Phasen-Kontrast - MRA (PC MRA), sowie die kontrastmittelverstärkte MRA (CE MRA). Als Kontrastmittel werden hauptsächlich Chelate von Gadolinium verwendet. Es handelt sich hierbei um eine paramagnetische Substanz aus der Gruppe der Lanthanide [85].

Vorteile einer MRA sind die fehlende Strahlenbelastung und die hohe Auflösbarkeit, ebenso die Möglichkeit, bei nierenkranken Patienten auf

Kontrastmittel zu verzichten. Es gibt jedoch auch Kontraindikationen, z.B. bei Patienten mit bestimmten künstlichen Herzklappen, bei Z.n. Implantation, oder z.B. nach Verletzungen bei denen Metallsplitter im Gewebe verblieben sind. Die Enge der Röhre kann bei klaustrophobischen Patienten eine Untersuchung unmöglich machen. [54,86]

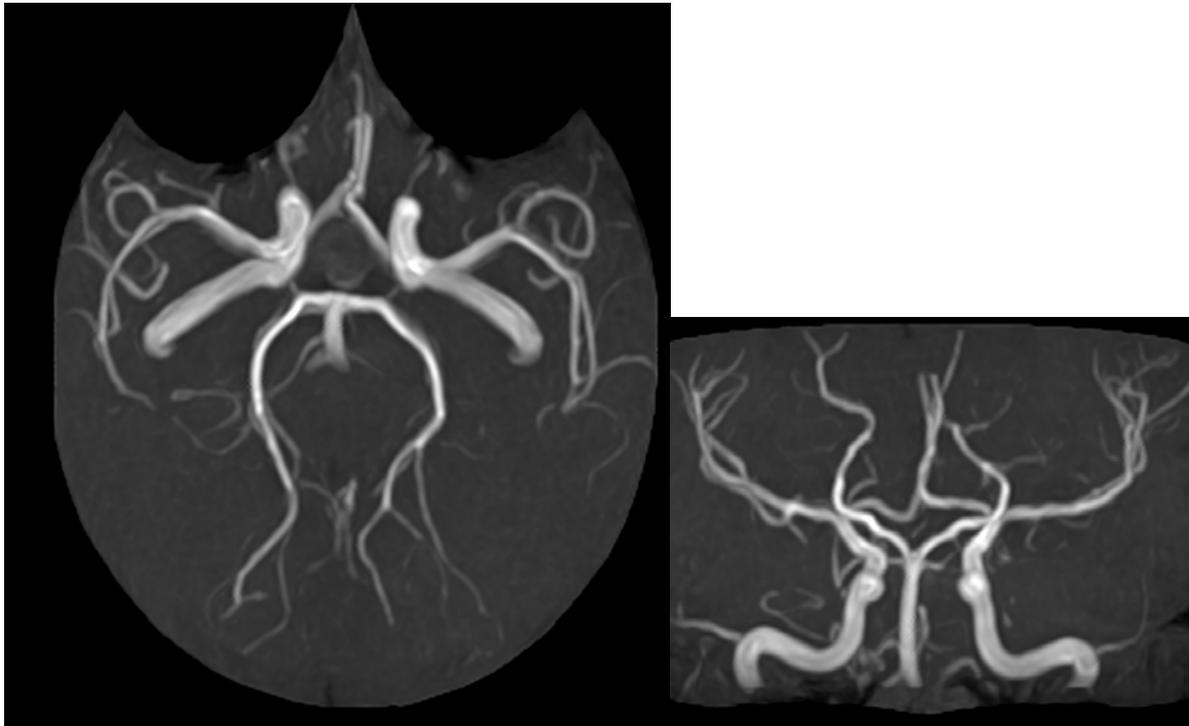


Bild 2.3: TOF-MRA (Normalbefund)

2.3.3 DSA

Der derzeitige Goldstandard der angiographischen Methoden ist die digitale Subtraktionsangiographie (DSA).

Durchgeführt wird die Untersuchung nach Einbringen eines Katheters über die Arteria femoralis oder über die Arteria brachialis, dies wird erreicht über die so genannte Seldinger-Methode, welche das Einbringen eines Untersuchungskatheters in ein Blutgefäß erleichtert. Nach erfolgreicher

Punktion kann über die Kanüle das Einführen eines Führungsdrahtes, über den dann die verschiedensten Katheter oder Schleusen gezielt eingebracht werden, erfolgen. [54]

Das grundlegende Prinzip der photographischen Subtraktion ist seit Jahrzehnten bekannt. Vor der eigentlichen Gefäßdarstellung wird eine Aufnahme der zu untersuchenden Region angefertigt, die so genannte Maske. Subtrahiert man dann Gefäßfüllungsbild und Maske voneinander, werden alle gemeinsamen Bildinformationen wie beispielsweise das Knochenskelett gelöscht und nur die kontrastmittelgefüllten Gefäße kommen überlagerungsfrei zur Darstellung. Bei der digitalen Subtraktionsangiographie wird diese Subtraktion von einem Rechner durchgeführt. Im Nachhinein hat man mit dem digitalen System beispielsweise auch die Möglichkeit, Nachbearbeitungen (z.B. Kontrastmanipulation) anzufertigen. [54]

Nachteilig zu erwähnen ist die Röntgenbelastung für Patienten und Untersucher, sowie die Risiken der Kontrastmittelapplikation (Anaphylaxie, Nierenschädigung etc.) [86] Weitere, jedoch sehr seltene Risiken reichen von klinisch stummen Mikroembolien hin zu ausgeprägten Schlaganfällen mit allen diesbezüglichen Folgen (Hirnödem, Druck, Einklemmung etc.). Ein Vorteil ist sicher die Tatsache, dass in derselben Sitzung über den bereits liegenden Gefäßzugang eine Intervention, z.B. im Sinne eines Coilings, durchgeführt werden kann. [15,37,45,54,57,58]

Inzwischen ist auch eine dreidimensionale DSA möglich, die eine noch genauere Diagnosestellung erlaubt. Durch diese Technik wird die limitierte Anzahl an Projektionen welche mit der DSA möglich sind nahezu aufgehoben. Durch Nachbearbeitung am PC lässt sich das errechnete Gefäßmodell in allen drei Raumrichtungen frei rotieren. Allerdings handelt

es sich um eine zusätzlich anwendbare Bildgebung, die insgesamt also mehr Strahlenbelastung und auch mehr Kontrastmittelverbrauch nach sich zieht. Insbesondere können therapierrelevante Informationen zur Halsmorphologie erhoben werden, wonach das erforderliche Vorgehen besser planbar wird.

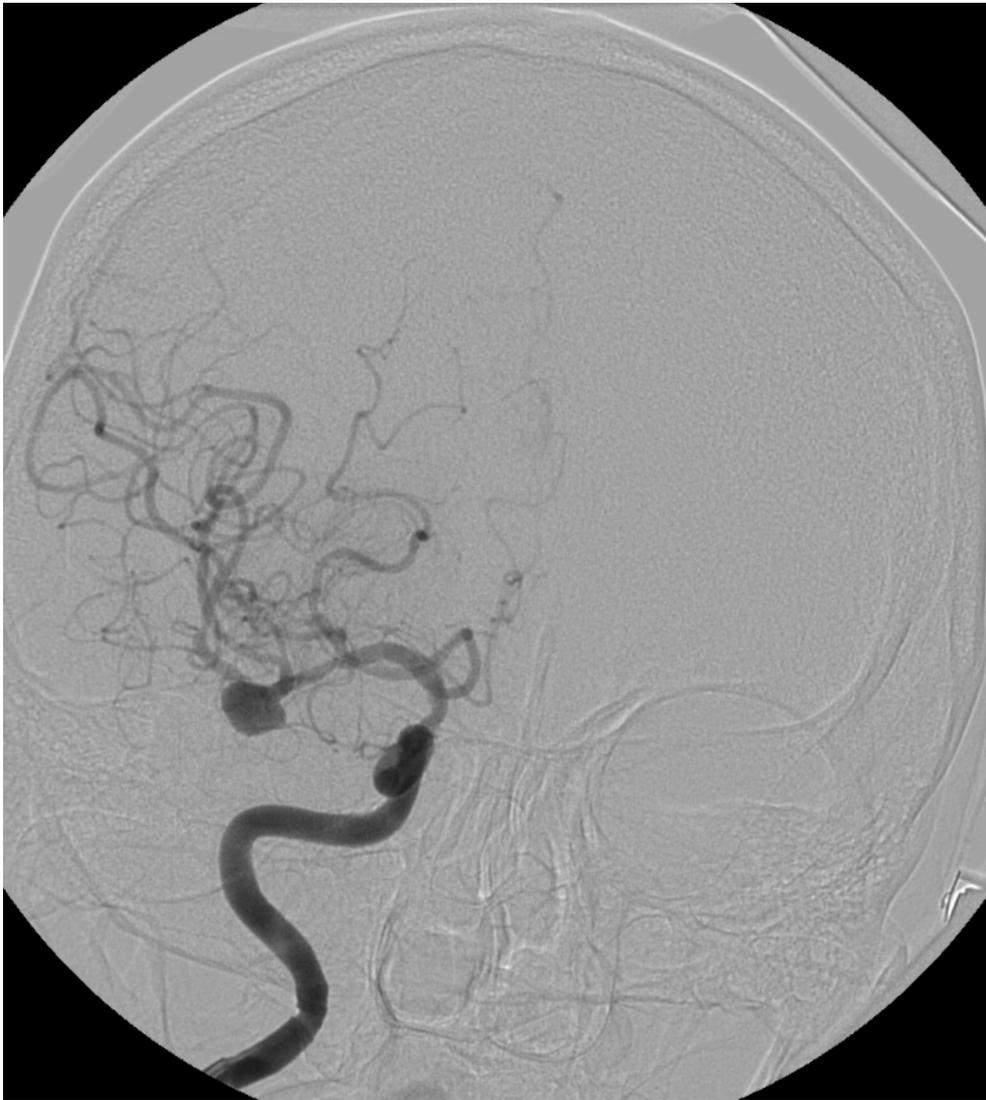


Bild 2.4: DSA – Bild eines Aneurysmas der A. cerebri media

2.4 Epidemiologie der aneurysmatischen Gefäßmissbildung

Weltweit dokumentierte Obduktionen beschreiben bei 5 % aller untersuchten Patienten das Auftreten eines intrakraniellen Aneurysmas. [86,98,119,133] In Japan wurde eine Studie an Coronarangiographie – Patienten durchgeführt, die Prävalenz eines intrakraniellen Aneurysmas liegt in dieser Bevölkerungsgruppe in etwa bei 9 - 11 %. [27,33]

Inzidentelle Aneurysmen fallen bei ca. 1,8 % der Patienten im Rahmen einer cerebralen MRT - Untersuchung auf [124].

Begünstigende Faktoren sind zunehmendes Alter, das weibliche Geschlecht und eine positive Familienanamnese. [4,23,27,28,43,47,48,97,133,]

Wurde eine Angiographie aufgrund einer aufgetretenen SAB durchgeführt, so ließ sich bei 20 % der Patienten nicht nur ein, sondern mehrere Aneurysmen nachweisen. [106,119,120]

Die aktuelle Studienlage beschreibt für die Subarachnoidalblutung in den westlichen Industrienationen eine Inzidenz von etwa 10:100.000 im Mittel [63].

Steigt das Alter über 40, so steigt auch die Inzidenz auf etwa 1:1000 [53].

Die größte Zahl, also etwa 95 % der im Obduktionsgut gefundenen Aneurysmen, sind pathogenetisch kongenitale oder degenerative Gefäßmissbildungen. Die restlichen 5 % entfallen auf mykotische und letztlich traumatische, entzündliche, fusiforme und neoplastische Aneurysmen. [120,132]

2.5 Die Subarachnoidalblutung

2.5.1 Klinik der Subarachnoidalblutung

Klinisch lassen sich bei nahezu allen Patienten initial so genannte Vernichtungskopfschmerzen verzeichnen, was als eines der Leitsymptome der Subarachnoidalblutung gilt. Jedoch muss nicht in allen Fällen einer SAB sofort die maximale Symptomatik auftreten, es ist durchaus auch denkbar, dass leichte Symptome bei einer initial kleinen SAB, wie beispielsweise mäßige Kopf- und Nackenschmerzen, die durchaus auch als HWS - Problematik fehlinterpretiert werden können, berichtet werden. Die starke Kopfschmerzsymptomatik ist oft der Analgesie nur schwer zugänglich.

Die klinischen Symptome der SAB sind variabel, abhängig von Ausdehnung und Lokalisation der Blutung. (Klassifizierung nach Hunt & Hess, s.u.)

Nach Ruptur eines Aneurysmas tritt das Blut in den Subarachnoidalraum aus und führt zu einer intrazerebralen Drucksteigerung. Je nach Größe der Blutung tamponiert das Blut dann das Gebiet der Blutung, es kommt zum Druckausgleich zwischen Subarachnoidalraum und Gefäßsystem, die Blutung sistiert. Durch den entstandenen Hirndruck und den geminderten Perfusionsdruck kann es zu kritischen Ischämien kommen, die unbehandelt in letzter Konsequenz den klassischen Hirntod über Einklemmung und Atemregulationsstörungen bedingen können. [10,31,38,45,47,86,133,134]

Hunt & Hess Grad	Neurologischer Status
0	Asymptomatisch, zufällig entdecktes Aneurysma
I	Asymptomatisch bis leichte Kopfschmerzen, leichter Meningismus
II	Moderate bis schwere Kopfschmerzen, Meningismus, keine neurologischen Defizite bis auf eventuelle Hirnnervenparesen
III	Schwindel, Übelkeit, Somnolenz, Fokalneurologie
IV	Sopor, Koma, neurologische Ausfälle, Streckphänomen, vegetative Ausfälle
V	Tiefes Koma, Einklemmungssyndrom

Tabelle 2.2: Einteilung nach Hunt&Hess, Quelle: Poeck/Hacke, Neurologie [86]

Neurologische Defizite sind abhängig von zwei Faktoren, einmal der Aneurysmalokalisation und dem Ausmaß der Blutung.

Der neurologische Status eines Patienten ist definiert nach Hunt & Hess:

Im Grad I nach Hunt & Hess berichten die Patienten über einen leichten Kopfschmerz, oftmals mit diskreten Zeichen eines Meningismus. Das Stadium II kennzeichnet einen immer vorhandenen Meningismus, deutliche Kopfschmerzen, allerdings noch keine Hirnnervenausfälle. Im Stadium III kommen fokalneurologische Ausfälle hinzu, auch eine Vigilanzminderung ist zu verzeichnen, die sich im Stadium IV bis zum Koma steigert. Es kommen vegetative Symptome hinzu und die neurologischen Ausfälle sind deutlich. Im Stadium V ist das komplette Einklemmungssyndrom mit Koma und Atemstörungen definiert, siehe auch Tabelle 2.1.

Zusätzlich zu den beschriebenen Symptomen können ab Stadium II auch Halbseitenlähmungen, neuropsychologische Störungen und beispielsweise Orientierungsstörungen auftreten. Es können auch

Herzrhythmusstörungen, Schweißausbrüche, Übelkeit und Erbrechen oder auch ein neurogenes Lungenödem entstehen. [53,73,74,85]

Vorboten einer SAB werden beschrieben, es gibt in der Anamnese der Patienten gelegentlich durch leichte, vorangegangene Symptomatik wie Nackenschmerzen oder leichte Kopfschmerzen den Hinweis auf eine so genannte Warnblutung, die fehlgedeutet werden kann. [10,31,86]

2.5.2 Diagnostik, Prognose und Komplikationen der SAB

Die Diagnose der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung erfordert nicht zuletzt aufgrund eines hohen Rezidivblutungsrisikos die schnelle Diagnose eines Aneurysmas und die nachfolgende Ausschaltung desselben.

Etwa 10 - 15 % der Patienten versterben noch vor Erreichen einer Klinik an den Folgen einer akut aufgetretenen SAB. [8,134]

Die kraniale Computertomographie [54,86], die bis dato in Ihrer Qualität und dem Darstellungsvermögen vielfach verbessert wurde, ist nach wie vor die Standard – Untersuchung bei dem Verdacht auf eine SAB. In einem hohen Prozentsatz (90 %) können die Subarachnoidalblutungen erfasst werden. Sie kann schnell und ohne größeren Aufwand durchgeführt werden.

Lokalisation und Ausmaß der Blutung lassen eventuell schon auf die Quelle schließen. [54]

Die allgemein angenommene Detektionsgröße eines Aneurysmas liegt bei etwa 2 - 3 mm, bezogen auf die CTA.

[45,54,86]



Bild 2.5: Subarachnoidalblutung, Blutnachweis in den externen Liquorräumen mit verstrichenen Gyri als Zeichen der Raumforderung

Die Liquorpunktion ist auch zur Diagnose geeignet [85].

Der Liquor ist gleichmäßig blutig, nicht wie bei einer iatrogenen Punktionsblutung abnehmend blutig. Verifiziert wird dies mittels der sog. 3 - Gläser - Probe. Der Liquor wird bei einer Punktionsblutung von Glas zu Glas immer klarer, dies passiert bei einer vorliegenden SAB nicht. Trotz einer sehr hohen Sensitivität dieser Methode wird sie immer seltener angewandt, da in der heutigen Zeit die bildgebenden Verfahren immer

genauer werden und somit die Sensitivität deutlich erhöhen.
[8,54,55,86,133]

Ist der Blutungsnachweis nun erfolgt, so schließt sich eine Angiographie des intrakraniellen Gefäßsystems an (DSA, CTA, MRA etc.).

Sollte sich kein Aneurysma darstellen lassen, empfiehlt sich nach Leitlinien die Reangiographie im Intervall (10-14 Tage). [86]



Bild 2.6: DSA – Bild eines Basilariskopfaneurysmas

Die wesentlichen prognostischen Faktoren einer SAB sind das Alter der Patienten, der Grad der initialen Bewusstseinsstörung, die Ausdehnung der Blutung sowie die Lokalisation der Läsion. Hierbei haben Aneurysmen,

die im hinteren Stromgebiet gefunden werden und mit großen Blutungen einhergehen, eine schlechtere Prognose als kleinere in vorderer Lokalisation. Die Letalität fällt nach Überleben des ersten Monats. [8,27,28,53,54,85,132]

Das größte Komplikationsrisiko geht von frühen Rezidivblutungen aus. Nach den ersten Stunden ist die Wahrscheinlichkeit einer Rezidivblutung am höchsten, über die folgenden Tage und Wochen ist eine Abnahme zu verzeichnen. Bis zu der Hälfte der Todesfälle nach Subarachnoidalblutung werden einer Rezidivblutung zugerechnet. Das Risiko einer solchen Rezidivblutung sinkt pro Jahr um etwa 2 - 3 %, nach einem Jahr erreicht es statistisch das eines bislang nicht symptomatischen Aneurysmas. [15,53,75,80,86]

Eine weitere Komplikation sind die bereits angesprochenen Vasospasmen, sie sind einer der Gründe für die klinische Verschlechterung zwischen dem 5. und 10. Tag im Verlauf nach der SAB. Hierbei ist es nicht relevant, ob eine Operation durchgeführt wurde, ob interveniert wurde oder bislang keine Therapie erfolgte.

Nach einer Operation und auch nach einer Intervention nehmen die Gefäßspasmen eher zu, es handelt sich um eine Komplikation der Therapie. Die Pathogenese der Vasospasmen ist bislang noch nicht hinreichend geklärt, es wird aber angenommen, dass vasodilatierende Substanzen durch Inhibition der Hämoglobinabbauprodukte fehlen, so dass die vasokonstriktorisches Substanzen, hauptsächlich die Prostaglandine, überwiegen. Die Theorie, dass eine räumliche Beziehung zwischen Koageln und Vasospasmen besteht, haben Byrne et al. [15] dargelegt.

Verständlicherweise kann ein Spasmus auch Ursache neurologischer Symptomatik sein, von transitorischen Ischämien bis zum kompletten Hirninfarkt.

Zur Prophylaxe werden Calciumantagonisten eingesetzt, die das Risiko für das Auftreten von Vasospasmen senken. Nimodipin stellt hier das Mittel der Wahl dar (A - Evidenz laut Leitlinien der DGN), wobei in allen Schweregraden der SAB eine Wirksamkeit nachgewiesen werden konnte. Bei oraler Gabe vermindert sich das Nebenwirkungsprofil, die Wirksamkeit entspricht der intravenösen Gabe. [85] Ebenfalls evidenzbasiert ist die so genannte „3 - H - Therapie“; Hypertonie, Hämodilution und Hypervolämie, um Vasospasmen sinnvoll zu behandeln. [53,86]

2.5.3 Therapeutische Möglichkeiten der SAB

2.5.3.1 Operativ - neurochirurgische Therapie

Das „Clipping“ des Aneurysmahalses durch einen Metallclip wurde lange als Standardtherapie der intrakraniellen Aneurysmen angesehen. Das Prinzip des Eingriffes besteht darin, den Aneurysmahals durch einen Gefäß-Clip zu komprimieren. Gelegentlich erfolgt auch eine Resektion des Aneurysmas. Ziel des Eingriffes ist, wie auch bei anderen therapeutischen Optionen, das Ausschalten des Aneurysmas aus dem Gefäßsystem mit Erhalt der Perfusion im aneurysmatragenden Gefäß.

Eine weitere Option in speziellen Fällen ist das so genannte Trapping, die Ausschaltung des Aneurysmas durch Umwicklung mit z.B. Muskelfaszie. Eine andere Methode ist, das Trägergefäß zu verschließen, was nur an bestimmten Stellen möglich ist, da das Risiko der kompletten Ischämie des

nachgeschalteten Stromgebietes besteht. Heute wird diese Methode nur noch in Notfällen und bei sehr großen Aneurysmen angewandt. [133]

Relevant im Entscheidungsablauf ist der Zeitpunkt der Aneurysmaoperation.

Eine frühe Aneurysmaoperation kann das Risiko für Nachblutungen reduzieren, ist aber technisch aufgrund von frischem Blut im OP-Gebiet oder Hirnschwellungen schwieriger. [133]

Eine Operation hat eher dann ein positives Outcome, wenn der klinische Zustand der Patienten gut ist, keine Hinweise für Vasospasmen bestehen (transcranieller Doppler als Untersuchungsmethode der Wahl) und die SAB nicht länger als maximal 3 Tage zurückliegt.

Schlecht zugängliche Lokalisationen des Aneurysmas wie beispielsweise im hinteren Kreislauf, Patienten in höheren Stadien nach Hunt & Hess oder hohes Alter erhöhen das Operationsrisiko signifikant. [86]

Risiken sind eine Nachblutung, das Auftreten von Gefäßspasmen oder gar eine Hirntamponade im Rahmen einer Blutung in das Ventrikelsystem. Zu erwähnen ist die Gefahr der Ruptur des Aneurysmas unter Intervention und Operation, so dass der Therapieversuch letztlich eine SAB auslöst. Weiterhin kann ein hirnorganisches Psychosyndrom nach erfolgter Intervention auftreten. [3,6,32,43,78,86,133,134]

Es empfiehlt sich heute leitlinienkonform die Frühoperation innerhalb der ersten drei Tage nach Blutung. Patienten mit Hunt und Hess Graden I - III werden nach Möglichkeit innerhalb von 1 - 2 Tagen nach Auftreten der SAB operiert. [3,6,86]

2.5.3.2 Interventionelle neuroradiologische Therapie

Mit fortschreitender Entwicklung der endovaskulären Therapie können intrakranielle Aneurysmen mit interventionell neuroradiologischen Maßnahmen behandelt werden, die einer neurochirurgischen Operation aufgrund der Lokalisation nicht oder nur schwer zugänglich wären. Die ISAT – Studie [74, 75] hat gezeigt, dass bei symptomatischen Aneurysmen das Coiling die überlegene Therapie ist, was zu einem grundlegenden Umdenken in der Behandlung führte.

Die Aneurysmen werden mit ablösbaren Platinspiralen, den so genannten Coils, embolisiert und somit komplett verschlossen. Idealerweise verbleibt keine Restperfusion. [77,78]

Ziel der Embolisation ist, wie auch bei der neurochirurgischen Intervention, das komplette Ausschalten des Aneurysmas. Daher werden die Coils so dicht wie möglich und bis zum kompletten Ausfüllen des Aneurysmalumens eingebracht, mittels DSA erfolgt die angiographische Verschlusskontrolle. [50]

Diese zumeist elektrolytisch ablösbaren Platinspiralen werden über dünne Katheter durch einen arteriellen Zugang in das Aneurysma eingebracht, füllen dieses aus und bewirken eine Thrombosierung desselben. Die technischen Möglichkeiten haben sich in den letzten Jahren deutlich verbessert, es existieren Platinspiralen mit dreidimensionalem Formgedächtnis, beispielsweise in Form einer helikalen Struktur. Durch die doppelt spiralförmige Anordnung wird somit eine große Oberfläche erreicht, was die thrombogenen Eigenschaften des Coils maximiert [15], die Coils sind elastisch, anpassungsfähig und daher effektiv im Aneurysmalumen zu platzieren. Abgelöst werden kann nicht nur

elektrolytisch, ebenso mechanisch, hydraulisch oder thermisch. Man hat die Möglichkeit einer Lagekorrektur bei Fehlplatzierungen. Zur Vermeidung von Störungen durch Patientenbewegungen sollte die Prozedur in Vollnarkose erfolgen, da es erforderlich ist, unter der Intervention Bewegungen zu vermeiden.

Es ergibt sich weiterhin die Gefahr einer Perforation bei Bewegung. Dies gilt für alle angiologisch – interventionellen Maßnahmen.

[23,24,42,50,77,78]

Voraussetzung für ein Coiling ist eine zumindest angedeutete Taillierung des Aneurysmahalses, die einen sicheren Rückhalt des Embolisates ermöglicht und somit die Gefahr einer Dislokation des Materials in das Trägergefäß vermeiden soll. Dies kann durch das Einbringen von Stents zur Rekonstruktion des Trägergefäßes gelöst werden, oder die zu Hilfenahme eines Mikrobalkenkatheters, der bei Einbringen der Spiralen kurzzeitig oberhalb des Aneurysmahalses inflatiert wird und somit das Embolisieren erleichtert. [6,11,40,41,49]

Entsprechend der aktuellen Studienlage (ISAT) [77,78] sind die Mortalität und der Behinderungsgrad nach einem Jahr nach Behandlung nach endovaskulärem Coiling besser als nach Aneurysma-Clipping durch eine offen - chirurgische Intervention (Angegeben wird eine absolute Risikoreduktion von 6,9% sowie eine relative Risikoreduktion von 22,6%). Dennoch blieben einige Kritikpunkte an der Studie: es wurden letztlich nicht alle für die Studie vorgesehenen Patienten behandelt, und viele der Patienten waren in einem guten klinischen Zustand. Inzwischen wurde auch die Long - Term - Follow - Up Studie publiziert [78], hier stellt das Ergebnis nach fünf Jahren ein ähnliches Outcome dar, das Mortalitätsrisiko der Coiling - Gruppe war signifikant niedriger als das der

Clipping - Patienten. Allerdings gab es ein gering höheres Risiko der Rezidivblutung in der Coiling - Gruppe bei geringer Auftretenswahrscheinlichkeit einer solchen Nachblutung.

Dies bestätigt die Vorteile der endovaskulären Behandlung mittels Coil durch den Neuroradiologen und macht die Behandlungsmethode zu einer evidenzbasierten Therapieoption. Dennoch wird insgesamt empfohlen, patientenorientiert eine interventionelle Therapieabsprache zwischen Neuroradiologie und Neurochirurgie zu treffen.

Auch im Rahmen des Coilings kann es zu Komplikationen kommen. Auftreten kann eine seltene Perforation des Aneurysmas und die dadurch verursachte SAB. Durch die Intervention kann es zu thromboembolischen Komplikationen kommen, beispielsweise durch von den Platinspiralen stammende Abscheidungsthromben, oder durch Vasospasmen. [77,78] Dadurch stellt sich die Indikation zur Antikoagulation im Rahmen der Therapie mit Coils. Es wurde beispielsweise [40] gezeigt, dass zumindest im tierexperimentellen Modell die Antikoagulation mittels Heparin in den ersten Tagen, gefolgt von ASS, die Verschlussrate von Aneurysmen nicht negativ beeinflusst. Die Kollegen van den Bergh et al [123] zeigten allerdings, dass die Gabe von ASS im Rahmen einer Therapie mittels Coil keine signifikante Besserung des Outcomes von Patienten mit SAB brachte, die absolute und relative Risikoreduktion unterschieden sich nicht signifikant im Vergleich zwischen ASS - Gabe und keiner Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern. In der ISAT - Studie wurde anhand einer Subgruppe ebenfalls gezeigt, dass die Art der Antikoagulation das Outcome nicht beeinflusst.

[2,6,11,15,21,22,23,24,40,41,42,76,77,78,123,133]

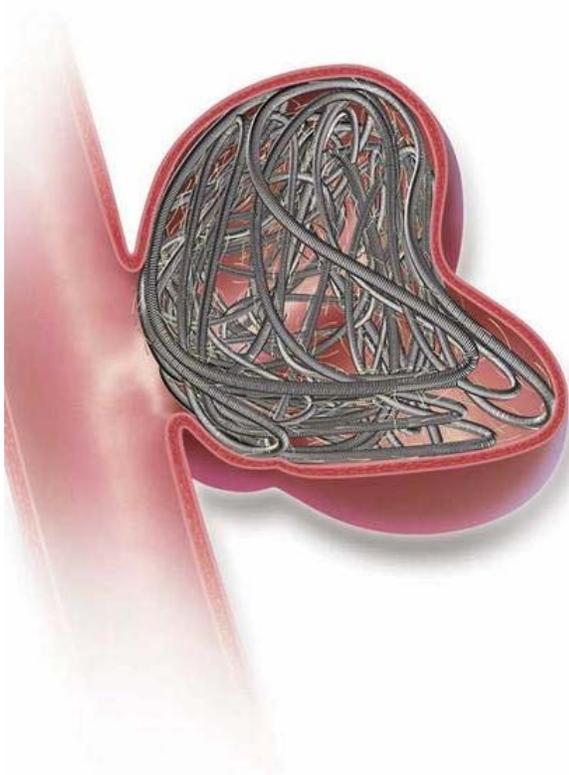


Bild 2.7: Schema eines mit einem „Nylon-Fibered-Coil“ verschlossenen Aneurysmas, Quelle: EV3 GmbH

2.6 Coilmaterialien und Ihre Entwicklung

2.6.1 Die Entwicklung des ersten Coils

Eine endovaskuläre Therapie von Aneurysmen wurde erstmals in den 70er Jahren des letzten Jahrhunderts beschrieben, allerdings nicht mit ablösbaren Platinspiralen, sondern mit ablösbaren Ballons [59,99]. Es folgten multiple Studien diesbezüglich, teilweise wurde ein Verschluss mit mehreren Ballons versucht, die aufgrund ihrer Steifheit allerdings selten einen kompletten Verschluss eines Aneurysmas gewährleisten konnten. Diese Ballons waren flüssigkeitsgefüllt und wurden mittels Mikrokathetern

platziert. Durch die hohe Komplikationsrate ist dieses Verfahren allerdings bis heute nahezu komplett aufgegeben worden.

Das Verfahren des Coilings wurde erstmals durch den italienischen Neurochirurgen Dr. G. Guglielmi im Jahre 1990 angewandt, nachdem ein Jahr zuvor bereits von Hilal über thrombogene Spiralen mit Memoryeffekt berichtet wurde.

Das Prinzip der GDC beruht auf einer elektrisch ablösbaren Platinspirale, die an einen Metallführungsdraht angebracht ist. Zudem kann die elektrische Gleichspannung Elektrothrombosen induzieren, was schon im 19. Jahrhundert durch Phillips beschrieben wurde und heute auch vielfältig in anderen Bereichen, beispielsweise der chirurgischen Koagulation, angewandt wird. Intracerebral wurde hier zuerst von Mullan et al. [79] ein Vorgehen beschrieben, wobei stereotaktisch eine Kupferelektrode in eine arteriovenöse Malformation eingebracht und mit Anlegen einer Gleichspannung dieselbe verschlossen wurde.

Die elektrisch ablösbare Platinspirale war nun eine Weiterentwicklung, publiziert von Herrn Guglielmi im Jahre 1991 [41,42], als Weiterentwicklung der oben beschriebenen Methode von Mullan et al. [79]. Hier konnte nun endovaskulär vorgegangen werden, was die Komplikationsrate deutlich senkte. Zuerst angewandt wurde diese Methode an Schweinen, es erfolgte der Verschluss von elf induzierten, künstlichen Aneurysmen unter dem Aspekt der elektrisch ablösbaren, in das Lumen einbringbaren Platinspiralen und weiterhin der elektronisch induzierten Thrombose.

Analog zu weiteren Studien in der folgenden Zeit wurden die Tiere zur Nachkontrolle der Verschlussrate nach 2 und 6 Monaten kontrollangiographiert und anschließend getötet, um histologische

Untersuchungen anzuschließen. Hier konnte die angiographisch dargestellte Verschlussrate bestätigt werden [41,42]

Das Coiling intracerebraler Aneurysmen ist in Deutschland seit 1995 zugelassen. In den ersten vier Jahren wurden mit dieser neuen Methode mehrere tausend Betroffene in Europa behandelt. Der Anwendungsbereich hat sich ständig erweitert, was vor allem an den zunehmend positiven Erfahrungen und der deutlich positiven Studienlage, zum Beispiel der ISAT-Studie [74,75,77,78], die das Coiling zur evidenzbasierten medizinischen Therapie macht, liegt.



Bild 2.8: Fotografie eines noch verpackten Coils vor Intervention, Quelle: EV3

2.6.2 Die Technik des Coilings am menschlichen Aneurysma

Die Lagerung des Patienten erfolgt in Rückenlage, in Intubationsnarkose. Nach sterilem Abdecken des Punktionsortes wird mittels Seldinger - Technik das Gefäß punktiert und eine Schleuse eingebracht, worüber dann mittels Führungsdraht ein Mikrokatheter zur Sondierung eingeführt wird. Ist das Aneurysma aufgefunden, so wird darin ein Führungsdraht platziert, über den ein Katheter eingebracht wird, über welchen dann so viele Platinspiralen einzubringen sind, bis das Innere des Aneurysmas so weit wie möglich ausgefüllt ist. Hierbei ist es essentiell, dass der Patient sich nicht bewegt, da zuvor eine digitale „Roadmap“ der Gefäßanatomie angefertigt wurde, die digital über das aktuelle Interventionsgebiet projiziert werden kann. Sobald das Aneurysma ausgefüllt ist, erfolgt die angiographische Abschlusskontrolle und anschließend der Rückzug aus dem Gefässsystem. Die Leistenarterie wird verschlossen, es erfolgt für mindestens 8 Stunden die Kompression des Gebietes mit einem Druckverband. [15, 40, 50]

Die Funktionsweise der Coils beruht auf folgenden Grundlagen:

Aufgrund eines so genannten Memoryeffektes nehmen die Platinspiralen nach dem Ablösen sofort wieder die Ausgangsform an, was eine Einpassung in das Aneurysma ermöglicht, sie lassen sich mittels Gleichspannung elektrisch ablösen. Inzwischen gibt es mehrere technische Möglichkeiten des Ablöses, unter anderem mechanisch, hydraulisch oder thermisch.

Die Wirkung des Coiling zur Ausschaltung des Aneurysmas aus der Blutzirkulation besteht im wesentlichen in einem Kurzzeit - Effekt, nämlich der Stase und Thrombosierung des Blutes zwischen den Coilmaschen,

und einem Langzeit - Effekt, der im bindegewebigen Umbau im Aneurysma sowie in der Endothelialisierung der Coilgrenze zum eigentlichen Blutgefäß besteht und mehrere Wochen in Anspruch nimmt. [15,42,81,119]

Das Coiling ist hauptsächlich sinnvoll bei Aneurysmen mit relativ schmalem, stilkförmigem Hals, sogenannte sacculäre Aneurysmen. Bei Aneurysmen mit weitem, breitbasigem Hals besteht die Gefahr der Dislokation der Spirale aus dem Aneurysma in das Trägergefäß, was einen Verschluss desselben oder eines nachgeschalteten, kleineren Gefäßes zur Folge haben könnte.

Techniken, die dieses Problem zu lösen versuchen, sind das Stenting des Trägergefäßes und das darauf folgende Einbringen der Platinspiralen oder die Anwendung eines Mikrobalkenkatheters (siehe auch 2.5.3.) [15,41]

Aktuell gibt es einige neue Studien, die sich mit der Thematik des Stentings der Aneurysmen beschäftigen.

2.6.3 Fasercoils - Entstehung, Hintergrund, Funktion

Der „Fasercoil“, eigentlich „NTX - Fibre - Coil“, Fa. EV3 GmbH, stellt eine Weiterentwicklung des GDC dar. Es handelt sich um einen dreidimensional - helikalen, mit Nylonfasern bestückten Platindraht, der durch die besagten Fasern eine stärkere Gewebereaktion sowie initial eine höhere Thrombogenität als der GDC induzieren soll und somit eine Verbesserung der Verschlussrate als Ziel hat.

Es soll also eine vermehrte granulomatöse Entzündungsreaktion sowie ein Einwandern von Fibrozyten induziert werden, durch

Oberflächenvergrößerung, höhere Scherkräfte und höhere Thrombogenität.

Es gibt unterschiedliche Untersuchungen diesbezüglich, auch Materialien mit Dacron-Fasern wurden bereits untersucht, weiterhin gibt es so genannte „Bioactive Coils“, mit denen man über die unterschiedlichsten Mechanismen versucht, die Thrombogenität und die Verschlussraten zu verbessern. [9,25,67,81,82]

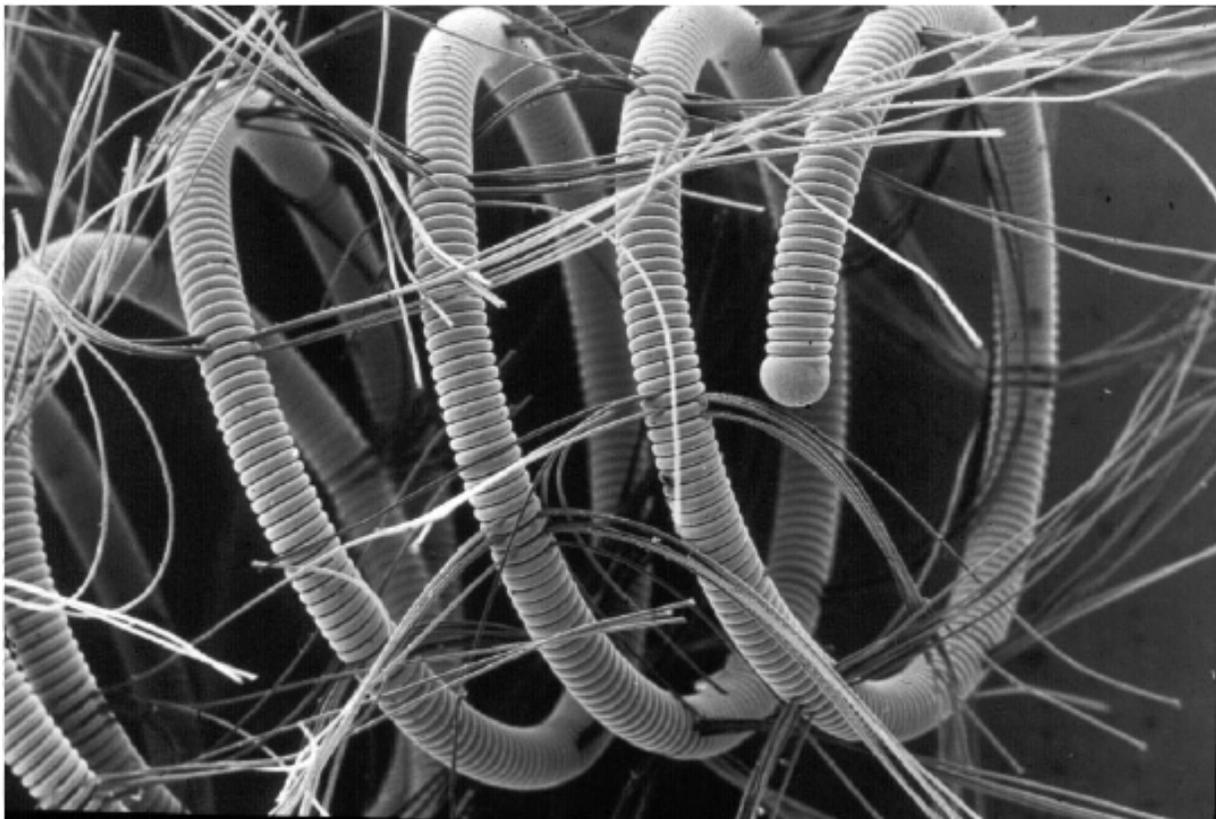


Bild 2.9: Elektronenmikroskopische, digital aufgearbeitete Darstellung eines mit Nylonfasern bestückten Coils. Quelle: EV3

3. Material und Methoden

3.1 Versuchstier Kaninchen

Vergleicht man die Gefäßanatomie von Mensch und den Versuchstieren, so eignen sich Kaninchen zur Induktion eines Aneurysmas gut, da die Arteria carotis communis der Kaninchen wegen ihres Durchmessers mit menschlichen Hirnbasisarterien vergleichbar ist, an denen sich Aneurysmen häufig manifestieren [133].

Auch das Blutdruckverhältnis ist bei den Tieren vergleichbar mit dem des Menschen, die Druckwerte entsprechen sich in etwa, d.h. die systolischen/diastolischen Werte weisen etwa die gleiche Höhe (gemessen in Ruhe) auf. Daher kann auch von ähnlichen hämodynamischen Eigenschaften ausgegangen werden.

Ein weiterer Faktor, der für das Kaninchenmodell spricht, ist die Ähnlichkeit des Blutgerinnungs- und Fibrinolysesystems beim Kaninchen mit dem des Menschen [40,41]. Beim Kaninchen ist die Gerinnung so wie auch die Fibrinbildung im Vergleich zum Menschen zwar nachweislich gering aktiver, gleiches gilt jedoch für die Fibrinolyse, die diesen Effekt somit letztlich kompensiert. Aus diesem Grund wurden die Kaninchen bereits für zahlreiche Thrombolysestudien als Versuchstier ausgewählt [4,5,19,20,37,40,72,102]. So zeigten beispielsweise Grunwald et al. [40] die Unterschiede der Antikoagulationsregimes zwischen Heparin und Acetylsalicylsäure oder alleiniger Gabe von niedermolekularem Heparin.

Die histologischen Eigenschaften des Gefäßgewebes weisen ebenfalls deutliche Ähnlichkeit auf, die Wandschichtung entspricht der humanen Anatomie. [1,40,42,88, 90].

Die zerebrale Blutversorgung bleibt beim Kaninchen auch nach Induktion der Aneurysmen aufgrund der guten Kollateralisierung gesichert, so dass keine neurologischen Defizite zu erwarten sind [20,40,41,42].

Zu erwähnen sind jedoch die Unterschiede der Gefäße der A. carotis des Tieres und der Hirnarterien des Menschen - der Wandaufbau differiert in der fehlenden Adventitia der Gehirnarterien, auch die Umgebung (Subarachnoidalraum vs. Bindegewebe) ist nicht gleich. [1,40,42,88].

An weiteren Modellen, die zur Aneurysmainduktion bislang genutzt wurden, sind Ratte, Schwein, Affe und Hund, letztere führend durch MacDonald et al. im Rahmen von chirurgisch induzierten Seitenwandaneurysmen, [68] zu nennen.

3.1.1 Modellentwicklung

In anderen Studien erfolgte in verschiedenen Tiermodellen die chirurgische Konstruktion von Aneurysmen, beispielsweise durch das Annähen von Venenstücken. [68, 88]

Hier ist allerdings problematisch zu werten, dass letztlich die arteriellen Gefäßwände in allen Wandschichten künstlich zerstört werden und somit nicht mehr mit von selbst entstandenen Aneurysmen vergleichbar sind. Weiterhin sind die Nahtstellen ein Problemfaktor, diese können Insuffizienzen aufweisen oder fibrotisch umgebaut werden, und die Venenwand des Interponates entspricht letztlich auch nicht der histologischen Morphologie der Hirnarterien.

Auch zu bedenken sind die chirurgischen Fertigkeiten, die für die oben genannten früheren Modelle erforderlich waren.

Die Methode nach Altes kam dem Ansatz, ähnliche Verhältnisse wie im menschlichen cerebralen Gefäßsystem zu schaffen, sehr nahe. Die Hämodynamik, die Morphologie und auch die durch die Lokalisation bedingten Besonderheiten wie beispielsweise die Scherkräfte an einer Bifurkation konnten berücksichtigt werden [4]. Des Weiteren ist dieses Modell sehr leicht zu erlernen und man erhält reproduzierbar Aneurysmen von vergleichbarer Form und Größe [20].

Das modifizierte Modell von Altes et al ist unter Punkt 3.2.2.1 beschrieben. [4]

Die entstandenen, sakkulären Bifurkationsaneurysmen entsprachen auch im Größenvergleich den in menschlichen Gefäßen gefundenen.

Im anschließenden Sektionsgut (nach DSA) waren in allen Fällen brauchbare, also zum Coiling geeignete, Aneurysmen entstanden.

Wir haben uns grundsätzlich für die Methode nach Altes entschieden, da hier die am Menschen vorgegebene Physiologie am ehesten nachgeahmt werden kann. Es wurde jedoch folgende Modifikation vorgenommen: die Elastase wurde nach Blockung durch den Ballon sowie distaler Ligatur über einen eingebrachten Mikrokatheter appliziert und mehrfach aspiriert, was eine bessere Verteilung im Gefäßlumen erzielt, eine ausreichende Konzentration am gewünschten Ort der Aneurysmainduktion gewährleistet und somit eine hohe Entstehungsrate an brauchbaren, vergleichbaren Aneurysmen sichert.

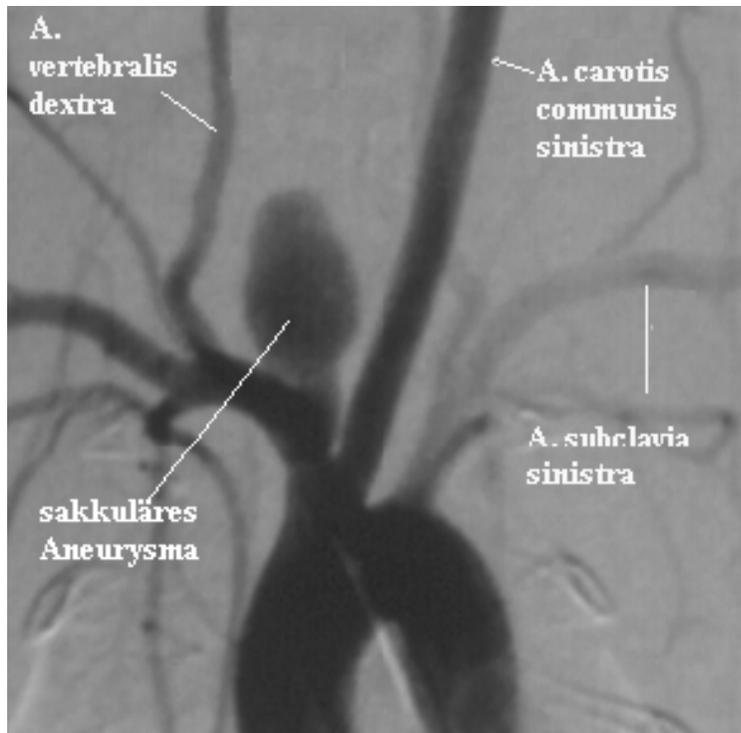


Bild 3.1: Aneurysmalokalisation beim Kaninchen

3.2 Narkoseverfahren und operative Eingriffe

3.2.1 Narkoseverfahren

Das Narkoseverfahren wurde intramuskulär, bevorzugt in die Glutealmuskulatur, durch ein Substanzgemisch aus Ketamin (60 mg pro Kg Körpergewicht) und Xylazin (Dosierung: 6 mg pro Kg Körpergewicht) eingeleitet. Die Wirkung trat nach ca. 10 Minuten ein und hielt etwa 30-40 Minuten an. Nach Wirkeintritt der Narkose wurde dem Kaninchen eine Dauerverweilkanüle in eine Ohrvene gelegt und mittels Perfusor das gleiche Gemisch aus Ketamin/Xylazin, aufgezogen auf 10ml NaCl 0,9% in einer dem Tier angepassten Dosis kontinuierlich infundiert. Es ergab sich ganz analog zur humanen Anästhesie ein unterschiedlicher

Narkotikabedarf der Tiere, so dass die Flussrate gegebenenfalls angepasst werden musste. Die mittlere Flussrate betrug etwa 2,4 ml/h. Zudem erfolgte eine Applikation von Dexpanthenol Augensalbe zum Schutz der Konjunktiven des Tieres.

[40,48]

3.2.2 Operative Eingriffe

3.2.2.1 Aneurysmainduktion

Nach Rasieren des Halses und Hautdesinfektion mit beispielsweise Betaisodona - Lösung wurde das Operationsgebiet steril abgedeckt und nachfolgend mit einem ca. 4cm langen Schnitt die Haut eröffnet, die Muskelfaszien gespalten und anschließend die rechte Arteria carotis communis über eine Strecke von mindestens 2 cm freipräpariert, hierbei findet sich das Gefäß zwischen dem Musculus sternocleidomastoideus und dem Musculus sternothyroideus. Nach Anschlingen desselben in kranialer und kaudaler Position sowie mittig (Mersilene, Stärke 4-0) erfolgte die Ligatur kranial, so dass der gewünschte blinde Gefäßabschnitt entsteht. Kaudal der Ligaturstelle wurde nun ein ca. 2mm großer Schnitt in die Gefäßwand mittels einer Gefäßschere angelegt. Im anschließenden Arbeitsgang wird eine so genannte Gefäßschleuse, Größe 4 F, in retrograder Blutflussrichtung eingebracht. (Hersteller Fa. Cordis Endovascular, Miami Lakes, Florida) Die Fixierung der Schleuse gegen Verrutschen erfolgt durch den mittleren, vorher locker angebrachten Faden. Unter radiographischer Kontrolle und vorheriger Gabe von jodhaltigem Kontrastmittel gelang nun das Einbringen eines 3 F

Fogartyballons (Fa. Baxter Healthcare, Irvine, Calif) bis zum Abgang der rechten Arteria carotis communis über die Schleuse in das Gefäßsystem des Tieres.

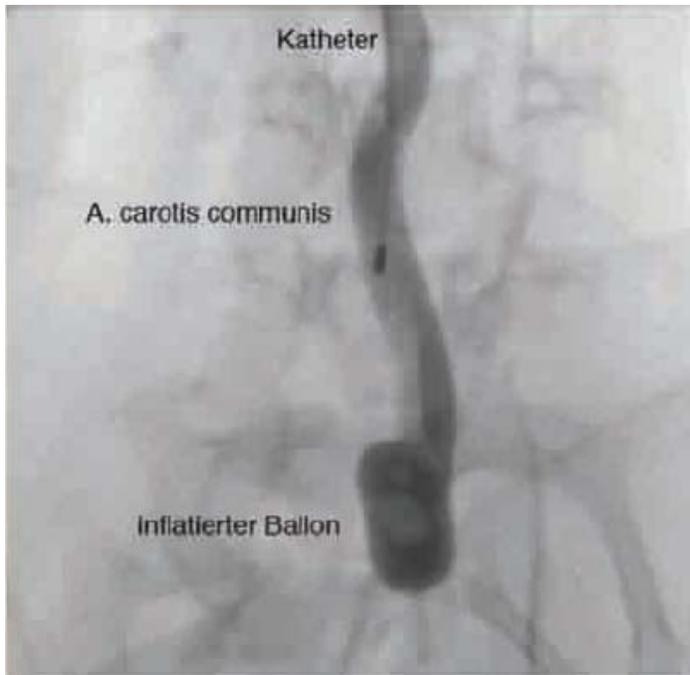


Bild 3.2: Lagekontrolle des Ballonkatheters mittels DSA

Der Ballon wird an dieser Stelle mit einem häftigen Gemisch aus NaCl 0,9% und Kontrastmittel (Fa. Omnipaque, Schering, Berlin) zur erneuten Lagekontrolle geblockt. Nun wird zur vollständigen Induktion des eigentlichen Aneurysmas Schweine-Elastase (100 U, Fa. Worthinton Biochemical) gelöst in einem wiederum häftigen Gemisch aus NaCl 0,9% und Kontrastmittel in die Schleuse über einen Mikrokatheter gegeben und zum Erreichen einer optimalen Verteilung des Gemisches mehrfach aspiriert. Die Elastase verblieb 20 Minuten im Gefäß, um eine ausreichende Einwirkzeit auf die anzudauende Gefäßwand zu erreichen. Dann erfolgte die Entblockung und Entfernung des eingebrachten Ballonkatheters, unter radiographischer Kontrolle, aus dem Gefäßsystem, ebenso wurde dann die 4F Gefäßschleuse aus dem Lumen entfernt und

die Arterie zügig mit dem mittleren Mersilenefaden, der vorher zur Fixierung diente, unterhalb des Schnittes ligiert. Nach erneuter Ligatur des distalen Fadens erfolgte nach Kontrolle auf Bluttrockenheit der schichtweise Wundverschluss, zunächst Vernähung der gespaltenen Faszien, Adaption der Haut durch Subcutannaht und als letzter Arbeitsgang Verkleben der Hautränder mittels Histoacrylkleber (Ethicon). Dies ist von Vorteil, da die Tiere nicht an herausstehenden Fäden kratzen können und somit die Wunde nicht erneut eröffnet wird.

Nach Ausleitung der Narkose wachten die Tiere in der Regel innerhalb von 15 Minuten auf, die gelegten Venenverweilkanülen wurden entfernt und die Tiere in die Käfige zurück gebracht. Die Eingriffsdauer betrug etwa eine Stunde.

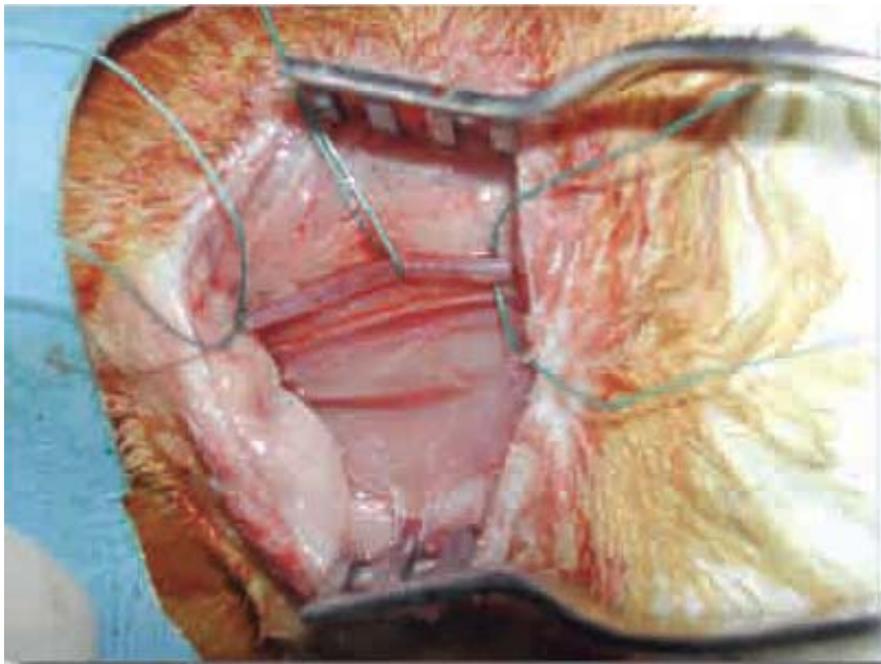


Bild 3.3: OP-Situs mit freipräparierter A. carotis communis, kranialer Ligatur sowie zwei Haltefäden zur Fixierung der Schleuse und der anschließenden distalen Ligatur

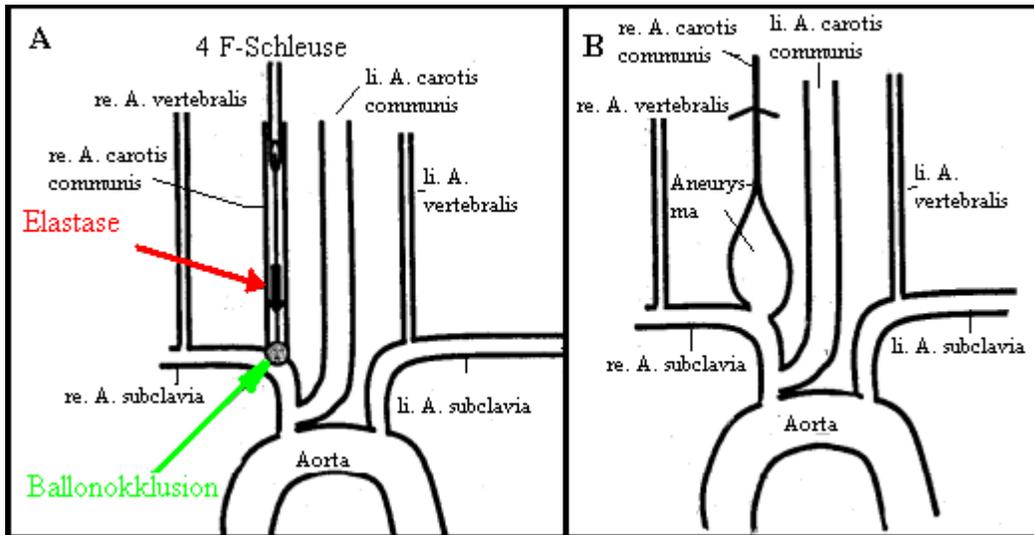


Bild 3.4: Aneurysmainduktion beim Kaninchen

(modifiziert nach Altes et al. 2000)

3.2.2.2 Aneurysmaembolisation

Die Tiere wurden mit der oben beschriebenen intramuskulären Narkose aus Ketamin/Xylazin narkotisiert. Dexpanthenol Augensalbe diente erneut dem Schutz der empfindlichen Conjunktiven der Tiere. Nach Anlegen der Venenverweilkanüle im linken Ohr des Hasen (zur Vermeidung angiographischer Überlagerungen und besserer Handhabbarkeit) wurde das bekannte Gemisch aus Ketamin/Xylazin, verdünnt auf 10ml NaCl angepasst an die individuelle Bedarfssituation infundiert, analog zur Aneurysmainduktion. In Rückenlagerung erfolgte die Rasur der rechten Leistengegend und die großflächige Desinfektion mit Desinfektionslösung, beispielsweise Betaisodona. Nach sterilem Abdecken wurde die Haut in Richtung der Langerschen Linien mit einem ca. 3cm langen Schnitt inzidiert. Nach Durchtrennen der oberflächlichen Faszien ließ sich die in der Tiefe verlaufende Arteria femoralis neben der Vena Femoralis und dem Nervus Femoralis durch stumpfe Präparation darstellen. Nach

Anschlingen der Arterie (2-0 Mersilene) wurde das Gefäß distal ligiert und mittels einer Gefäßschere ein wenige Millimeter messender Schnitt in die Arterie eingebracht, dann über einen so genannten Tracker Excel 14 2-Tip Mikrokatheter (Boston Scientific Target, Fremont, Ca/USA) ein 0.10 Transend Draht (Boston Scientific Target, Fremont, Ca/USA) eingeführt. Dies geschieht unter temporärem Zuziehen der Anschlingung zum Vermeiden eines größeren Blutverlustes. Nach Verschieben des Katheters nach kranial und Platzierung im Aortenbogen des Tieres lief zunächst eine angiographische Serie zur Darstellung des Bogens und der Abgänge. Unter Durchleuchtungskontrolle wurde der Hals des Aneurysmas aufgesucht und die Spitze des eingebrachten Katheters dort platziert. Nach sicherer Lage des Katheters konnte der Führungsdraht zurückgezogen werden, es wurde dem Tier 1000IE Heparin i.v. im Bolus appliziert. Nach Größenbestimmung des Aneurysmas wurde es mit der entsprechenden Menge passender Coils embolisiert. In der Kontrollgruppe, also Gruppe 2, wurden die so genannten GDC – Coils der Firma Target Therapeutics, Fremont California, USA verwandt. Die Coils wurden elektrolytisch abgelöst (Gleichstrom, 9 V). Konnte eine Spirale nicht sicher platziert werden, obwohl ein Restlumen erkennbar war, wurde die Embolisation abgebrochen. Nach Beendigung konnte unter radiographischer Kontrolle der Führungsdraht durch den liegenden Katheter zurückgezogen werden, eine weitere DSA - Sequenz zur Abschlussbeurteilung der Verschlussrate schloss sich immer an.

Analog wurde das Vorgehen in Gruppe 1, also der Gruppe mit den zu testenden NTX - Fibered Coils (Fa. EV3 GmbH) durchgeführt. Auch diese Devices gibt es in verschiedenen Größen. Hier wurden im Schnitt weniger

Spiralen in das Aneurysma eingebracht als in Gruppe 2, subjektiv war das Material etwas steifer.

Abschließend folgte die Entfernung des Katheters, die Ligatur der Arterie und der schichtweise Wundverschluss. Auch hier konnte die zusätzliche Verschlussmethode mittels Histoacrylkleber wieder ein Aufreißen der Wunde durch Manipulation des Tieres weitestgehend verhindern.

Nach Erwachen und Entfernen der Venenverweilkanüle wurde das Tier zurück in den Käfig verbracht. Die Antikoagulation nach der Embolisation erfolgte mittels Acetylsalicylsäure, aufgelöst im Trinkwasser der Hasen, entsprechend 1mg/ml, gewährleistet durch handelsübliche, lösliche Tabletten.

3.3 Wahl der Coils zur Embolisation

Die Wahl der Tiere und somit die Gruppenzuteilung erfolgte per Zufall.

Die in der DSA intraoperativ dargestellten Aneurysmen wurden vor der Intervention immer digital vermessen, und die Coilgrößen entsprechend ausgewählt. Es wurden so lange weitere Spiralen eingeführt, bis das Lumen vollständig verschlossen war oder sich kein Coil mehr in das Aneurysma einbringen ließ.

3.4 Einteilung der Gruppen

Es wurden zwei Gruppen zu je zehn Tieren gebildet, davon erhielt Gruppe eins jeweils die NXT - Fibered - Coils und Gruppe zwei, die Kontrollgruppe, Platincoils (GDCs).

3.5 Kontrollangiographie

Nach 3 Monaten führten wir bei den Tieren eine venöse Kontroll - Angiographie zur Evaluation der Verschlussrate durch, und wieder nach 6 Monaten, um abschließend die Verschlussrate des embolisierten Aneurysmas zu beurteilen. Eine arterielle DSA, die letztlich die Freilegung des Gefäßes erforderte, wurde nicht durchgeführt. Die venöse Angiographie ist hier deutlich praktikabler und auch für das Tier schonender, so dass wiederum eine Dauerverweilkanüle in das linke Ohr gelegt wurde, um Überlagerungen mit der rechten Halsseite möglichst auszuschließen. Die Tiere wurden, wie auch zuvor bei den operativen Eingriffen, auf dem Rücken gelagert, die Vene wurde mit ca. 6-7ml Kontrastmittel (Omnipaque, wie zuvor) und sofort anschließend 6-7ml NaCl - Lösung im Bolus angespritzt und anschliessend die DSA - Sequenz gestartet.



Bild 3.5: Kontrollangiographie eines Individuums nach 3 Monaten

3.6 Euthanasie der Tiere

Die Euthanasie der Kaninchen erfolgte mit einer intravenös über die Ohrvene applizierten Überdosis Pentobarbital (200mg/kg Körpergewicht), nachdem zuvor die intramuskuläre Narkoseeinleitung analog zu den operativen Eingriffen durchgeführt wurde. Den Tieren wurde nach dem Tode durch Sternotomie und vorsichtiges Freipräparieren der Aortenbogen mit Abgang des Truncus brachiocephalicus, das Aneurysma und ein Teil der Arteria subclavia zur histologischen Aufarbeitung entnommen und in 3% - PBS gepufferter Formalinlösung fixiert.

3.7 Histologische Aufbereitung der Präparate

Das formalinfixierte Material wurde aus dem Probengefäß entnommen, von Blutresten gesäubert und für insgesamt 4 Wochen in Methylmethacrylat eingebettet. Diese besondere Vorgehensweise war erforderlich, um die Embolisationsmaterialien in situ zu beurteilen. Bei der sonst üblichen Paraffineinbettung und folgenden EvG - Färbung werden die Spiralen entfernt und es kann somit nicht die unmittelbare Gewebsreaktion beurteilt werden. Dennoch ist formalinfixiertes und paraffineingebettetes Gewebe aufgrund der hervorragenden Eigenschaften nach wie vor Mittel der Wahl bei vielen Studien. Weiterhin kommt es durch die Formalinfixierung oft zu einem Verlust der Immunreaktivität vieler Antigene, was in unserem Fall allerdings weniger von Bedeutung war. Ausführlich beschrieben hat diesen Effekt [40,132]. Üblicherweise werden Gewebe oder auch Zellausstriche in wässrigen Formalinlösungen mit 4% oder 10% Formaldehyd Gehalt fixiert. Diese Form

der Fixierung ist die heute geläufigste und gebräuchlichste Art der Gewebeerhaltung, sie wird weiterhin für die Routineuntersuchungen in der Pathologie, die in situ Hybridisierung und die Immunhistologie angewandt. Gepuffertes Formalin ist dem ungepufferten vorzuziehen.

[66,90,104,105]

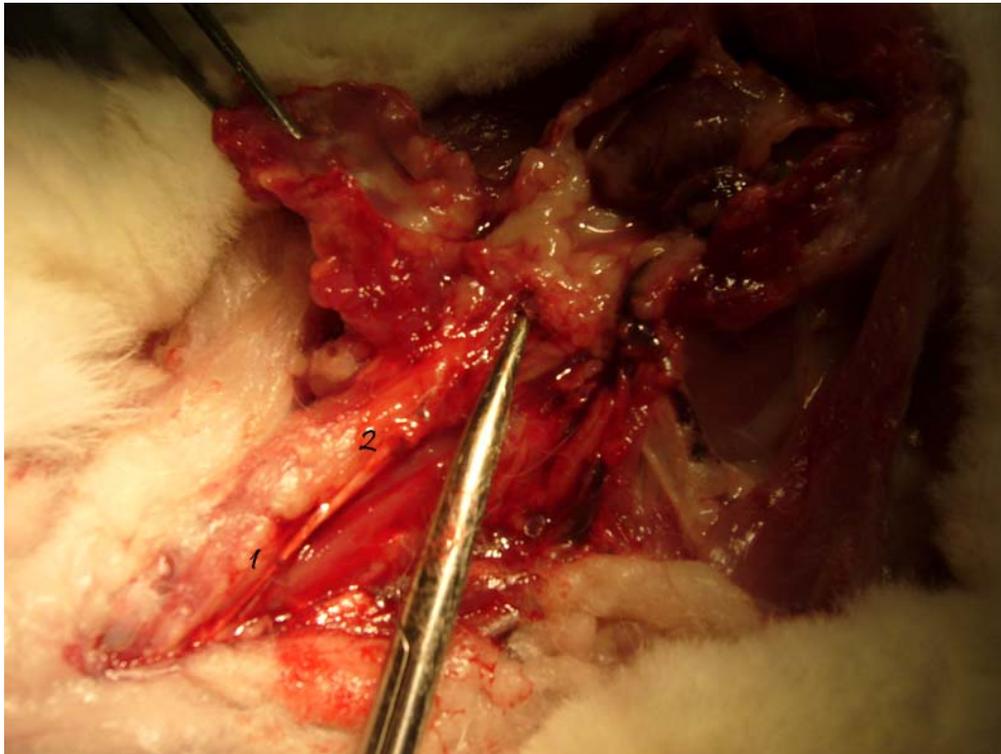


Bild 3.6: Präparation des Aneurysmas nach Stenotomie und weitestgehender Säuberung von umliegendem Gewebe. 1: Kraniale Ligatur der A. carotis; 2: Aneurysma mit erkennbaren Coilschlingen

3.7.1. Methylmethacrylat - Fixierung

In unserem speziellen Fall war eine Fixierung mittels Methylmethacrylat erforderlich, da diese die Darstellung des Embolisationsmaterials in situ mit umgebender Gewebsreaktion erlaubt. [90]

Die Präparate beider Gruppen wurden mit einer modifizierten Methylnmethacrylat - Methode behandelt, hierbei wird das komplette Präparat nach erfolgter Formalinfixation in Methylnmethacrylat eingebettet. [90]

Diese so genannten Reaktionsharzklebstoffe haben den unter anderem Vorteil, dass bei deren Erhärtung praktisch keine Volumenminderung eintritt und diese derart brauchbar zu verarbeiten sind, dass aufgrund der Härte und gleichzeitigen Elastizität sowie Stabilität problemlos schliiffhistologische Schnitte angefertigt werden können.

Man erhielt ohne technisch mögliche Beschleunigung nach einer ca. 4 - wöchigen Aushärtungsphase einen Kunststoffblock. Dieser ließ sich dann mittels einer Diamantsäge zuschneiden. Die so erhaltene Oberfläche wurde vor Aufbringung auf einen Objektträger vorsichtig durch Polieren geebnet, um Unebenheiten auszugleichen. Nachfolgend wurde der überstehende Gewebeblock abgesägt, das verbleibende Präparat auf eine Dicke von ca. 10 µm heruntergeschliffen und erneut hochglanzpoliert. Mit dieser Methode ließen sich die Reaktionen des umgebenden Gewebes auf die eingebrachten Coils brauchbar und sinnvoll fixiert darstellen. Gefärbt wurden die Schnitte mit Toluidinblau.

4. Ergebnisse

4.1 Statistiken

Bei allen aufgeführten Tieren konnte erfolgreich ein Aneurysma induziert werden. Die durchschnittliche Größe (Höhe * Breite) lag in Gruppe 1 bei

22,4 mm² (durchschnittlich 3,9 mm x 5,7 mm), in Gruppe 2 bei 23,3 mm² (3,9mm x 5,9 mm).

Das durchschnittliche Volumen der Aneurysmen, berechnet unter der Annahme eines sakkulären 3D-Gebildes, lag bei Gruppe 1 bei 48,8 mm³, bei Gruppe zwei bei 49,7 mm³.

Weiterhin wurde das Packing der Coils in % unter Zuhilfenahme der Volumina der Aneurysmen sowie der eingebrachten Coils rechnerisch bestimmt. Bei Gruppe 1 ergab sich ein Packing - Mittelwert von 32,4 % ± 2% Standardabweichung, Gruppe 2 zeigte ein Packing von 49,7 % ± 0,8 % Standardabweichung.

Die Auswertung der statistischen Daten erfolgte mit dem Programm der Fa. SPSS, Statistics.

Die angiographisch bestimmte Verschlussrate von Gruppe 1 lag bei 92,9% ± 3,6 % Standardabweichung nach drei Monaten, 93,2 %, ± 3,3 % Standardabweichung nach sechs Monaten. Bei Gruppe 2 lagen die Ergebnisse nach drei Monaten bei 93,4 %, ± 3,5 % Standardabweichung, nach sechs Monaten bei 93,6 %, ± 3,3 % Standardabweichung. Nach sechs Monaten erfolgte bei allen Tieren die Tötung und anschließende Histologische Untersuchung.

Histologisch war eine geringe Unterschätzung der Verschlussraten zu erheben, wir konnten bei Gruppe 1 in 4 Fällen einen kompletten Verschluss darstellen, bei Gruppe zwei in zwei Fällen.

Gruppe 1 (Tier 1-10)			Gruppe 2 (Tier 11-20)		
d x h (mm)	mm ²	mm ³	d x h (mm)	mm ²	mm ³
3 x 4	12	18,85	4 x 6	24	50,27
3 x 5	15	23,56	5 x 6	30	78,54
4 x 5	20	41,89	3 x 5	15	23,56
4 x 6	24	50,27	4 x 5	20	41,89
3 x 4	12	18,85	5 x 7	35	91,63
6 x 6	36	113,1	4 x 7	28	58,64
4 x 7	28	58,64	4 x 6	24	50,27
5 x 6	30	78,54	3 x 6	18	28,27
3 x 9	27	42,41	3 x 5	15	23,56
4 x 5	20	41,89	4 x 6	24	50,27
MW: 3,9 x 5,7	MW: 22,4	MW: 48,8	MW: 3,9 x 5,9	MW: 23,3	MW: 49,69
SD: ± 1,0x ± 1,3	SD: ± 8,03	SD: ± 29,2	SD: ± 0,74x ± 0,74	SD: ± 6,51	SD: ± 22,5

Tabelle 4.1: Vergleich der Coilgrößen/Flächen/Volumina pro Gruppe

Angenommen wird die sakkuläre Form der Aneurysmen zur Berechnung der Volumina.

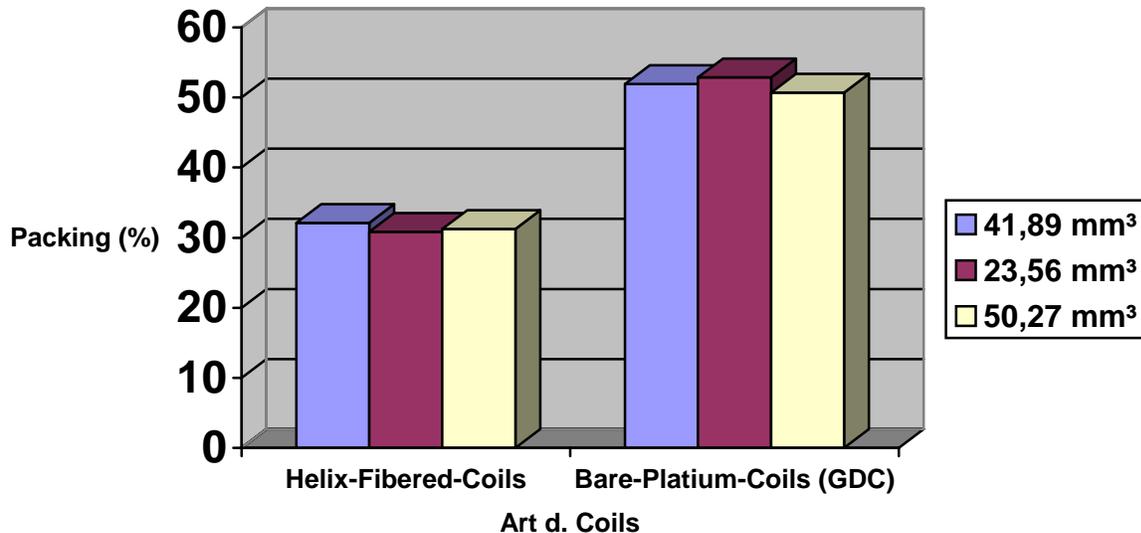
Gruppe 1		Gruppe 2	
Volumen (mm ³)	Packing (%)	Volumen (mm ³)	Packing (%)
18,85	c	50,27	51,68
23,56	30,83	78,54	51,97
41,89	32,12	23,56	52,87
50,27	31,24	41,98	51,9
18,85	36,61	91,63	52,34
113,1	30,5	58,64	52,41
58,64	31,45	50,27	52,7
78,54	31,18	28,27	50,68
42,41	31,36	23,56	52,87
41,89	34,61	50,27	50,68
MW: 48,8	MW: 32,4	MW: 49,7	MW: 52,0
	SD: ± 2%		SD: ± 0,9

Tabelle 4.2: Kalkuliertes Packing der Aneurysmen unter Annahme sakkulärer 3D-Form, einzelne Coilgrößen nicht aufgeführt
(Packing= Coilvolumen/Aneurysmavolumenx100)

Gruppe 1		Gruppe 2	
Verschlussrate 3 Monate (%)	Verschlussrate 6 Monate (%)	Verschlussrate 3 Monate (%)	Verschlussrate 6 Monate (%)
100	100	98	98
92	92	97	97
90	90	94	94
89	90	98	98
95	95	90	92
94	94	90	90
92	92	95	95
97	97	89	89
90	91	92	92
90	91	91	91
MW: 92,9	MW: 93,2	MW: 93,4	MW: 93,6
SD: ± 3,4	SD: ± 3,3	SD: ± 3,3	SD: ± 3,3

Tabelle 4.3: Vergleich der Verschlussraten zwischen beiden Gruppen nach 3 und 6 Monaten, angiographisch bestimmt

Diagramm 4.1:
Vergleich der Packingrate in % an annähernd volumenidentischen Aneurysmen



4.2 Gruppe 1

Es wurden zehn Tiere mit den zu untersuchenden Fasercoils versorgt. Die angiographische Verschlussrate entsprach $92,9 \% \pm 3,4 \%$ Standardabweichung nach drei Monaten, $93,2 \% \pm 3,3 \%$ Standardabweichung nach sechs Monaten. Bei 4 Tieren zeigte sich ein kompletter Verschluss des Aneurysmadoms, bei den verbliebenen war eine Restperfusion nachweisbar, in allen Fällen war eine Fibrozyteneinwanderung mit Fibrosierung des Aneurysmalumens und Einbau des Coilmaterials histologisch zu diagnostizieren. Es war bei jedem Präparat ein organisierter Thrombus nachzuweisen. Generell zeigte sich eine weniger Dichte Coilstruktur in den Lumen der Aneurysmata, was am ehesten durch Steifigkeit, die durch die Fasern induzierten Scherkräfte und somit dem weniger dichten Packen intraluminal zu erklären ist.



Bild 4.2: Tier 5 Histologie, Vergrößerung 20-fach, Toluidinblau. Coils mit Fasern vollständig eingeeilt, teilweise fibrosierender Umbau (Coilschlingen von Bindegewebe umgeben) und reaktive Endothelhyperplasie. Unvollständig verschlossen.



Bild 4.3: Tier 5 Histologie, Vergrößerung 20-fach, analog zu Bild 4.2 (Polarisationslicht, Fasern erscheinen hervorgehoben)

4.3 Gruppe 2

Es handelt sich hierbei um die Kontrollgruppe, die mit den bislang verwendeten, und auch schon vielfach in der Humanmedizin eingesetzten GDC - Materialien versorgt wurde. Die angiographische Verschlussrate entsprach 93,4 %, \pm 3,3 % Standardabweichung, nach sechs Monaten bei 93,6 %, \pm 3,3 % Standardabweichung. Auch hier zeigte sich histologisch bei zwei Tieren ein kompletter Verschluss des Aneurysmadoms, ansonsten ebenfalls eine nachweisbare Restperfusion. Organisierte Thromben waren in allen Individuen zu sehen. Die Coilstrukturen zeigten sich insgesamt dichter gepackt im Dom des Aneurysmas als bei Gruppe 1. Die Fibrosierung des Gewebes um die Coilstruktur war hier deutlich geringer ausgeprägt als bei Gruppe eins.



Bild 4.4: Tier 14 Histologie, Beispiel Aneurysma der Gruppe 2, Toluidinblau, Vergrößerung 20x. Es zeigt sich die Ausdünnung der Gefäßwand mit Elasticaabriss, im Dom verbleibt ein organisierter Thrombus bei unvollständigem Verschluss.

4.4 Angiographische Kontrollen

Die angiographischen Kontrollen beider Gruppen sollen hier zusammengefasst betrachtet werden. In beiden Gruppen zeigte sich in der DSA annähernd die gleiche Verschlussrate zu beiden Zeitpunkten, ebenfalls glichen sich die Verschlussraten annähernd innerhalb der Gruppen zwischen 3 und 6 Monaten.

Es macht also keinen Unterschied, wie auch bereits in der Literatur von [4,40,41,42,65] beschrieben, wie lange die Wartezeit zwischen Embolisation und histologischer Aufarbeitung der Präparate ist. Dies gilt zumindest für den von uns beanspruchten Zeitraum.



Bild 4.5: DSA nach 6 Monaten eines Tieres (Nummer 7) mit Fasercoil - Embolisation, man erkennt die relativ dicht gepackten Coilschlingen sowie keine Kontrastierung im Aneurysma, jedoch einen bestehenden Resthals, was hier für einen inkompletten Verschluss spricht.

4.5 Zusammenfassende Beurteilung

Im Vergleich der beiden Gruppen war histologisch deutlich zu sehen, dass die Nylonfasern eine Fibrosierung induzieren. Dieses Ausmaß der Fibrosierung war bei den GDCs nicht nachzuweisen, wenn auch hier eine geringe Fibrozyteneinwanderung nachweisbar war. Die Verschlussrate wurde dennoch durch Einsatz der Fasersysteme in Gruppe eins nicht signifikant erhöht. Organisierte Thromben waren in beiden Gruppen ausgebildet, ohne signifikanten Unterschied. Die GDCs ließen sich subjektiv - visuell, sowohl auch später histologisch nachweisbar dichter im Lumen packen. Durch die Möglichkeit des dichteren Packens im Lumen ergeben sich ähnliche Verschlussraten wie die Fasercoils. Man erkennt auf Bild 4.2 eindrücklich, welche Lücken zwischen den einzelnen Coilschlingen bei Fasercoil - Materialien verbleiben.

Im Vergleich der angiographischen Verschlussraten konnte kein Unterschied zwischen Gruppe 1 und 2 gefunden werden.

Die histologische Untersuchung zeigte, dass die angiographischen Verschlussraten in einigen Fällen die Histologie gering unterschätzten. Weiterhin beeinflusste die Wartezeit (3 oder 6 Monate) das Ergebnis nicht signifikant.

Alle zwanzig behandelten Tiere überlebten die Prozedur ohne bleibende Schäden, bis zu ihrer Euthanasie.

5. Diskussion

Im Rahmen der Intervention bei Patienten mit nicht rupturierten intrakraniellen Aneurysmen stellen sich generell zwei Fragen: ist die Behandlung dieses Aneurysmas bei diesem bestimmten Patienten indiziert, und welche Behandlung ist in diesem speziellen Fall die am besten geeignete Methode, das Aneurysma dauerhaft und mit dem geringsten periprozeduralen Risiko zu verschließen?

In der heutigen Zeit ist die neurochirurgische Intervention bzw. Operation längst nicht mehr die einzige Therapieoption oder gar der goldene Therapiestandard für intrakranielle Aneurysmen. Dies zeigt nicht zuletzt die groß angelegte ISAT - Studie eindrucksvoll. [6,8,9,40,44,46,60,62,74,75,76,77,78,123,133]

Es wurden über die Jahre einige alternative Therapieansätze, die den Patienten deutlich weniger belasten, entwickelt. Es handelt sich hierbei um endovaskuläre Techniken, wobei sich hier als ein großer Vorteil die minimale Invasivität und somit kein Operationstrauma am eröffneten Schädel ergibt. [15,40,41,42,60,71,91,100,133]

Gegen Ende des letzten Jahrhunderts entwickelte Guglielmi endovaskulär einbringbare Spiralen aus Platin, die elektrolytisch abgelöst werden konnten. Ein hierbei immer wieder beschriebener Nachteil blieb allerdings eine partielle Revaskularisation der behandelten Aneurysmen innerhalb der ersten Monate. Eine weitere beschriebene Komplikation von asymptotischen Aneurysmen, die mit den sogenannten GDC - Coils behandelt werden, ist in ca. 10 - 15 % der Fälle das Auftreten von tromboembolischen Ereignissen. [15,40,41,42] Hierbei tritt bei einer

geringen Prozentzahl auch eine permanente neurologische Schädigung ein [86]. Weiterhin rupturierte das behandelte Aneurysma bei ca. 5 % der behandelten symptomatischen Patienten und immer noch in ca. 1 % der Fälle bei asymptomatischen Kandidaten. [32,42,46,68,77] Es besteht ein Blutungsrisiko bei inkomplett verschlossenen Aneurysmen von etwa 1 % im ersten Jahr und etwa 3 % in den Folgejahren. Nach etwa drei Jahren wird das Blutungsrisiko sehr unwahrscheinlich. [15,87]

Zusätzlich variierte die Verschlussrate der nur mit GDC - Coils behandelten Patienten deutlich, ein kompletter Verschluss war nur in 50 - 85 % der Fälle erreichbar. Gleiches galt für die Rekanalisation. [6,11,15,42,44,62,86,88]

In einer experimentellen, histopathologischen Untersuchung konnten Reul et al. [88] darlegen, dass sogar in 50 % der Fälle eine Rekanalisation des Aneurysmadoms zu erkennen war. Es scheint essentiell zu sein, die eingebrachten Spiralen sehr dicht aneinander zu packen, d.h. der Abstand zwischen den einzelnen Spiralen sollte die eigentliche Drahtstärke nicht überschreiten; erst dann wird eine suffiziente Rate an kompletten Okklusionen beschrieben [89]. Weiterhin konnte er beobachten, dass die applizierten Coils auch nach ursprünglicher Körbchenform in einem Zeitraum von drei bis sechs Monaten wieder zu ihrer ursprünglichen Spiralform zurückkehrten. Dies ist am ehesten auf den Memoryeffekt und die ständige Pulsation der arteriellen Gefäße zurückzuführen [15,90].

Man versucht inzwischen, die Oberflächenstruktur der Spiralen durch verschiedene Beschichtungen zu ändern und somit initial zu einer höheren Thrombogenität, im Verlauf zu deutlicherer Gewebeinteraktion und folglich

zu höheren Verschlussraten zu kommen [9,94,102,133]. Beispiele hierfür sind etwa der so genannte Matrixcoil (Fa. Boston Scientific Cooperation, Natick, MA, USA), der mit einem absorbierbaren, copolymeren Mantel umhüllt ist. Etwa 70 % dieses Coils bestehen aus dem Polymer. Dieser soll in neunzig Tagen vom Körper absorbiert werden. Es handelt sich hierbei um PGLA (Polyglycolic - Polyacitic - Acid), den man auch in der Chirurgie, sowie in orthopädischen Implantaten wiederfindet. [5,94,102,133]

Ein weiterer Ansatz ist der in dieser Arbeit behandelte „Nylon Fibered Electrolytical Detachable Coil“. Hierbei handelt es, sich wie bereits im Materialteil beschrieben, um mit Nylonfasern bestückte, dreidimensional entfaltbare Platinspiralen.

Bei beiden Ansätzen soll die initiale Verschlussrate sowie die Gewebeinteraktion im Verlauf verbessert werden, um schließlich das Behandlungsergebnis zu optimieren. [9,25,67,68,82]

Die hier beschriebenen Punkte legen nahe, dass trotz der sehr großen Vorteile der endovaskulären Behandlungsmethode, die vielfach dargelegt wurden, noch weiter zur Optimierung an den bisherigen Behandlungsergebnissen angeknüpft werden kann.

In dem von uns angewandten Tiermodell, das auch auf Grund der Anatomie der intrakraniellen und cervicalen Gefäßen dem Menschen sehr ähnlich ist, konnten die erwarteten Unterschiede, also im wesentlichen eine Verbesserung der Verschlussrate zwischen GDC und Faser - Coil nur mit Einschränkungen dargelegt werden.

Bhattacharya et al. [9] beschreibt, dass die Nylonfasern histologisch die Kollagenproduktion, sowie die Fibroplastenbesiedlung induzieren. Zusätzlich zeigte sich eine milde granulomatöse Entzündungsreaktion, die die Thrombusorganisation und folglich die höhere Thrombogenität beeinflusst. Insgesamt konnte hier eine verbesserte Verschlussrate nachgewiesen werden. Auch Macdonald et al [68] fand an Hunden ähnliche Ergebnisse.

Auch Liebig et al. [67] konnte in einigen Studien ähnliche Ergebnisse vorweisen, allerdings handelte es sich hierbei nicht um im Tiermodell dargelegte Studien, sondern um klinische Langzeitbeobachtungen. Hier werden im Mittel 96 % Verschlussrate bei etwa 500 Patienten im follow - up unter Faser – Coil – Behandlung beschrieben, gegenüber nur etwa 85 % Verschlussrate im Mittel bei Bare - Platinum - Coils. Auch das klinische Outcome (evaluiert anhand der „Glasgow Coma Scale“) wird von Liebig et al. besser, wenn auch nicht eindeutig signifikant, beschrieben. Ein Kritikpunkt an dieser Studie ist sicherlich die Tatsache, dass letztlich nur 22 der Patienten eine ausschließliche Behandlung mit Fibered Coils erhielt. Bei allen anderen wurden Bare – Metal – Coils zusätzlich verwandt. Die Kollegen beschreiben ebenfalls eine höhere Steifigkeit und geringere Packungsdichte, es gibt allerdings keine berechneten Daten.

Bei keinem der von uns mit den zu untersuchenden Materialien versorgten Kaninchen war nach sechs Monaten eine größere inflammatorische Reaktion, wie von einigen Autoren beschrieben, darstellbar. Wohl aber zeigte sich eine deutliche Einwanderung von Fibrozyten und folglich bindegewebigem Umbau um das Coilmaterial, induziert durch die Nylonfasern. Dennoch unterschied sich in unserer Studie die

Verschlussrate der Aneurysmen statistisch nicht signifikant von der Kontrollgruppe, die mit Standard GDC - Coils versorgt wurde.

Vier von zehn Tieren in Gruppe eins zeigten histologisch einen kompletten Verschluss des Aneurysmadoms. In den verbliebenen sechs Fällen war eine partielle Rekanalisation nachzuweisen. Die angiographisch gemessene Verschlussrate unterschätzt dies, hier wurde nur bei einem Aneurysma eine komplette Okklusion gemessen. In der Kontrollgruppe waren ebenfalls zwei Aneurysmen histologisch komplett verschlossen, angiographisch nur eines.

Wie bereits beschrieben, zeigten sich in jedem Fall histologisch Fibrozyten, sowie fibrotische Umbaureaktionen. Das Coilmaterial war folglich von Bindegewebe, wie gewünscht, umgeben, deutlich ausgeprägter als bei dem Platinmaterial aus der Kontrollgruppe.

Es machte keinen Unterschied, ob drei oder sechs Monate zwischen Embolisation und angiographischer bzw. histopathologischer Untersuchung lagen, wie auch schon einige Vorauforen beschrieben [5,20,15,87].

Die Thrombogenität der faserbeschichteten Coils konnte in dieser Studie nicht hinreichend evaluiert werden. Dennoch gibt es Hinweise auf eine bessere, allein auf Grund der Oberflächenbeschaffenheit (größere Fläche zum Anhaften des Thrombus) Thrombogenität der Materialien im Vergleich zu den Bare - Metal - Coils. Andere Autoren beschreiben Ähnliches. [9,67]

Die zu untersuchenden Coils zeigten einige, wenn auch teilweise subjektive, Besonderheiten in ihrer Handhabung. Beispielsweise waren sie deutlich steifer und somit während der praktischen Intervention durchaus schwerer dicht in die Aneurysmen zu packen.

Im berechneten Ansatz, der sich das Volumen des eingebrachten Coilmaterials und das berechnete Volumen der Aneurysmen zu nutze macht ($\text{Packing} = \text{Coilvolumen} / \text{Aneurysmavolumen} \times 100$), ergibt sich in unserer Studie für die Bare – Platinum – Coils eine Packungsdichte von ca. 52 %, für die Nylon - Fibered - Coils nur etwa 32 %. Es ergibt sich somit ein messbarer Unterschied von etwa 20 %.

Die höhere Steifigkeit dieser Materialien zeigte sich nicht nur praktisch, auch histologisch ließ sich ein vermindertes „Packing“ darstellen.

Somit war auch die von Reul et al [88] vorbeschriebene Dichte an eng gepackten Spiralen im Aneurysmadom bei den Helix - Fibered - Coils wohl nicht optimal, im Gegensatz zur Kontrollgruppe, die, wie beschrieben und auch bei Reul et al. durchgeführt, mit Standard - GDC - Materialien versorgt wurden.

Es ist von Vorteil, dicht gepackte Coilschlingen im Aneurysma zu erzeugen, da initial der Blutfluss, der Blutdruck und der transmurale Druck im Aneurysmadom sinken [67].

Da jedoch die Verschlussraten hinsichtlich der Statistik beider Gruppen etwa gleich ausfielen, ist anzunehmen, dass durch die Beschichtung mit Nylonfasern, sowie der dreidimensionalen Struktur, der Mangel an Dichte ausgeglichen werden kann.

Weiterhin zu diskutieren ist die Lokalisation des induzierten Aneurysmas, wie auch schon in einem Vormodell mit Schweinen beschrieben [41]. Hierbei zeigte sich ein verbessertes Outcome der bioaktiv beschichteten Matrixcoils bei Seitenwandaneurysmen. [41,42]

Es fehlen auftretende Scherkräfte und mögliche Coildislokationen mit folgenden partiellen Embolisaten. In unserer Studie kam dies allerdings nicht vor.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die Faserbeschichtung durchaus in der Lage sein kann, eine bessere Thrombogenität, Fibrosierung und folglich Verschlussrate in Aneurysmen zu erreichen. Gerade die bindegewebige Umbauung der eingebrachten Coils war in ausreichendem Maß vorhanden, was eines der Ziele der Nylonfaserbeschichtung war. Dies allein verspricht eine höhere Verschlussrate. Dennoch war in keinem Fall eine (angiographisch) messbare einhundertprozentige Verschlussrate zu erkennen, lediglich Raten größer 95 % waren in 4 Fällen darstellbar. Warum also waren nicht alle Aneurysmen komplett verschlossen? Hierzu müssen noch einige Dinge verbessert werden. Die Steifigkeit des Materials und somit auch die Möglichkeit des dichteren Packens im Aneurysmadom muss deutlich optimiert werden, so dass die bereits bewiesene hohe Verschlussrate bei maximaler Dichte noch weiter erhöht werden kann und sich somit der kompletten Okklusion nähert. Nur so sind die zu erwartenden Vorteile der Nylonfasern im Hinblick auf eine reaktive Endothelhyperplasie optimal auszunutzen.

Wir sahen keine relevanten Unterschiede im Zeitraum zwischen drei und sechs Monaten, dies allerdings nur auf die angiographischen Kontrollen der Tiere bezogen, wie auch schon mehrere Vorauforen darlegten [5,20,15,88].

Im vorliegenden Modell mit Kaninchen, bei denen die Aneurysmen mit Elastase am Abgang der Arteria carotis interna induziert wurden, gibt es im Weiteren keine die Auswertbarkeit der Ergebnisse einschränkenden

Kritikpunkte. Die Zuhilfenahme der Elastase macht das Entstehen eines dem der intrakraniellen Aneurysmen bei Menschen ähnlichen Aneurysmas erst möglich. Dies wurde auch schon von Roth et al. [40] beschrieben.

Auch das Gerinnungssystem der Kaninchen ist dem der menschlichen Rasse sehr ähnlich, somit ist auch im Bezug auf die Thrombogenität des Kaninchenbluts kein Unterschied zu erwarten, siehe auch [40,72].

Die in dieser Studie untersuchten faserbeschichteten Coils zeigen eine vielversprechende Weiterentwicklung der Bare - Platinum Coils, jedoch mit den oben aufgeführten Einschränkungen. Weitere, insbesondere klinische Studien müssen zeigen, ob die Langzeitergebnisse besser sind als bei Bare - Platinum Coils.

6. Literaturverzeichnis

1. Abruzzo, T, Shengelaia, G G, Dawson, R C, 3RD, Owens, D S, Cawley, C M und Gravanis, M B: Histologic and morphologic comparison of experimental aneurysms with human intracranial aneurysms [Aug]. **AJNR Am J Neuroradiology** 19: 1309-14, 1998
2. Akiba Y, Murayama Y, Vinuela F, Lefkowitz MA, Duckwiler GR, Gobin YP: Balloon-assisted Guglielmi detachable coiling of wide-necked aneurysms: Part I--experimental evaluation. **Neurosurgery** 45: 519-527; discussion 527-530, 1999.
3. Ali MJ, Bendok BR, Tella MN, Chandler JP, Getch CC, Batjer HH: Arterial reconstruction by direct surgical clipping of a basilar artery dissecting aneurysm after failed vertebral artery Okklusion: technical case report and literature review. **Neurosurgery** 52: 1475-1480; discussion 1480-1471, 2003.
4. Altes TA, Cloft HJ, Short JG, DeGast A, Do HM, Helm GA, Kallmes DF: 1999 ARRS Executive Council Award. Creation of saccular aneurysms in the rabbit: a model suitable for testing endovascular devices. American Roentgen Ray Society. **AJR Am J Roentgenol** 174: 349-354, 2000.
5. Aoyagi M, Yamamoto M, Azuma H, Nagashima G, Niimi Y, Tamaki M, Hirakawa K, Yamamoto K: Immunolocalization of matrix metalloproteinases in rabbit carotid arteries after balloon denudation. **Histochem Cell Biol** 109: 97-102, 1998.
6. Asgari S, Doerfler A, Wanke I, Schoch B, Forsting M, Stolke D: Complementary management of partially occluded aneurysms by using surgical or endovascular therapy. **J Neurosurg** 97: 843-850, 2002.
7. Asgari S, Wanke I, Schoch B, Stolke D: Recurrent hemorrhage after initially complete Okklusion of intracranial aneurysms. **Neurosurg Rev** 26: 269-274, 2003.

8. Batjer H, Suss RA, Samson D: Intracranial arteriovenous malformations associated with aneurysms. **Neurosurgery** 18: 29-35, 1986.
9. Bhattacharya JJ, Zampakis P, Jenkins S: Preliminary Experience of EV3/MTI Fibre Coils in the Endovascular Treatment of nCerebral Aneurysms. **NHS, Glasgow**: 1-2, 2007
10. Binder H, Gerstenbrand F, Jellinger K, Krenn J, Watzek C: The symptomatology with the most severe clinical course of spontaneous subarachnoid hemorrhage. **J Neurol** 222: 119-129, 1979.
11. Bonafe A, Picot MC, Jean B, Bourbotte G, Seris C, Margarot M, Khoury K, Coubes P, Segnarbieux F: [Acutely ruptured intracranial aneurysms treated with GDC coils. Results from a single center over a period of 5 years]. **Neurochirurgie** 51: 155-164, 2005.
12. Bremer J: Congenital aneurysms of the cerebral arteries. **Arch Pathol** 35: 819-831, 1943.
13. Broderick J, Sauerbeck L, Foroud T, Huston J, Pankratz N, Meissner I, Brown R: The Familial Intracranial Aneurysm (FIA) study protocol. **BMC Medical Genetics** 6: 17, 2005.
14. Bruno G, Todor R, Lewis I, Chyatte D: Vascular extracellular matrix remodeling in cerebral aneurysms. **J Neurosurg** 89: 431-440, 1998.
15. Byrne J, Guglielmi G: *Endovascular Treatment of intracranial Aneurysms*. Heidelberg, Springer Verlag, 1998.
16. Carter CJ GD, Louis RA, Hershler R, Wadsworth LD: a comparison of seven prothrombin time reagentsdevelopment of an evaluation strategy. **Mod. Pathol** 1: 284-287, 1988.

17. Cattoretti G, Becker MH, Key G, Duchrow M, Schluter C, Galle J, Gerdes J: Monoclonal antibodies against recombinant parts of the Ki-67 antigen (MIB 1 and MIB 3) detect proliferating cells in microwave-processed formalin-fixed paraffin sections. **J Pathol** 168: 357-363, 1992.
18. Cattoretti G, Pileri S, Parravicini C, Becker MH, Poggi S, Bifulco C, Key G, D'Amato L, Sabattini E, Feudale E, et al.: Antigen unmasking on formalin-fixed, paraffin-embedded tissue sections. **J Pathol** 171: 83-98, 1993.
19. Chase AJ, Bond M, Crook MF, Newby AC: Role of nuclear factor-kappa B activation in metalloproteinase-1, -3, and -9 secretion by human macrophages in vitro and rabbit foam cells produced in vivo. **Arterioscler Thromb Vasc Biol** 22: 765-771, 2002.
20. Cloft HJ, Altes TA, Marx WF, Raible RJ, Hudson SB, Helm GA, Mandell JW, Jensen ME, Dion JE, Kallmes DF: Endovascular creation of an in vivo bifurcation aneurysm model in rabbits. **Radiology** 213: 223-228, 1999.
21. Cognard C, Weill A, Castaings L, Rey A, Moret J: Intracranial berry aneurysms: angiographic and clinical results after endovascular treatment. **Radiology** 206: 499-510, 1998.
22. Cognard C, Weill A, Spelle L, Piotin M, Castaings L, Rey A, Moret J: Long-term angiographic follow-up of 169 intracranial berry aneurysms occluded with detachable coils, in *Radiology*, 1999, pp 348-356.
23. Cohen JE, Gomori JM, Umansky F: Endovascular management of spontaneous bilateral symptomatic vertebral artery dissections. **AJNR Am J Neuroradiol** 24: 2052-2056, 2003.

24. Cohen JE, Gomori JM, Umansky F: Endovascular management of symptomatic vertebral artery dissection achieved using stent angioplasty and emboli protection device. **Neurol Res** 25: 418-422, 2003.
25. Dawson RC, Krisht AF, Barrow DL et Al: Treatment of experimental aneurysms using collagen-coated microcoils. **Neurosurgery** 36: 133-140, 1995.
26. Debrun GM, Aletich VA, Kehrli P, Misra M, Ausman JI, Charbel F: Selection of cerebral aneurysms for treatment using Guglielmi detachable coils: the preliminary University of Illinois at Chicago experience. **Neurosurgery** 43: 1281-1295; discussion 1296-1287, 1998.
27. Eppinger H: Pathogenesis (Histiogenesis und Aetiologie) der Aneurysmen einschließlich des Aneurysma equi verminosum. **Arch klin Chir** 35: 1-563, 1887.
28. Ferguson GG: Turbulence in human intracranial saccular aneurysms. **J Neurosurg** 33: 485-497, 1970.
29. Ferguson GG: Physical factors in the initiation, growth, and rupture of human intracranial saccular aneurysms. **J Neurosurg** 37: 666-677, 1972.
30. Feuerberg I, Lindquist C, Lindqvist M, Steiner L: Natural history of postoperative aneurysm rests, in *J Neurosurg*, 1987, pp 30-34.
31. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM: Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. **Neurosurgery** 6: 1-9, 1980.
32. Fontanella M, Perozzo P, Ursone R, Garbossa D, Bergui M: Neuropsychological assessment after microsurgical clipping or endovascular treatment for anterior communicating artery aneurysm. **Acta Neurochir (Wien)** 145: 867-872; discussion 872, 2003.

33. Forbus W: On the origin of miliary aneurysms of the superficial cerebral arteries. **John Hopkins Hosp Bull** 47: 239, 1930.

34. Forrest MD, O'Reilly GV: Production of experimental aneurysms at a surgically created arterial bifurcation. **AJNR Am J Neuroradiol** 10: 400-402, 1989.

35. Forster F, Alpers B: Anatomical defects and pathological changes in congenital cerebral aneurysms. **J Neuropathol Exp Neurol** 4: 146-154, 1945.

36. Friedman JA, Nichols DA, Meyer FB, Pichelmann MA, Mclver JI, Toussaint LG, 3rd, Axley PL, Brown RD, Jr.: Guglielmi detachable coil treatment of ruptured saccular cerebral aneurysms: retrospective review of a 10- year single-center experience. **AJNR Am J Neuroradiol** 24: 526-533, 2003.

37. Fujiwara NH, Cloft HJ, Marx WF, Short JG, Jensen ME, Kallmes DF: Serial angiography in an elastaseinduced aneurysm model in rabbits: evidence for progressive aneurysm enlargement after creation. **AJNR Am J Neuroradiol** 22: 698-703, 2001.

38. Gieteling EW, Rinkel GJ: Characteristics of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage in patients with polycystic kidney disease. **J Neurol** 250: 418-423, 2003.

39. Goodall S, Crowther M, Hemingway DM, Bell PR, Thompson MM: Ubiquitous elevation of matrix metalloproteinase-2 expression in the vasculature of patients with abdominal aneurysms. **Circulation** 104: 304- 309, 2001.

40. Grunwald IQ, Romeike BF, Roth C, Struffert T, Eymann R, Reith W.: Anticoagulation regimes and their influence on the occlusion rate of Aneurysms: an experimental study in rabbits

41. Guglielmi G, Vinuela F, Dion J, Duckwiler G: Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 2: Preliminary clinical experience. **J Neurosurg** 75: 8-14, 1991.
42. Guglielmi G, Vinuela F, Sepetka I, Macellari V: Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 1: Electrochemical basis, technique, and experimental results. **J Neurosurg** 75: 1-7, 1991.
43. Gull W: Cases of aneurysm of the cerebral vessels. **Guy's Hosp Rep** 3rd Series: 281-284, 1859.
44. Habboub H: Fibered coils in the management of giant intracranial aneurysms: thromboembolic incidence. **J Neuroradiol** 29: 1S57, O-172, 2002.
45. Hackney DB, Lesnick JE, Zimmerman RA, Grossman RI, Goldberg HI, Bilaniuk LT: MR identification of bleeding site in subarachnoid hemorrhage with multiple intracranial aneurysms. **J Comput Assist Tomogr** 10: 878-880, 1986.
46. Hadjivassiliou M, Tooth CL, Romanowski CA, Byrne J, Battersby RD, Oxbury S, Crewswell CS, Burkitt E, Stokes NA, Paul C, Mayes AR, Sagar HJ: Aneurysmal SAH: cognitive outcome and structural damage after clipping or coiling. **Neurology** 56: 1672-1677, 2001.
47. Hassler O: Morphological studies on the large cerebral arteries, with reference to the aetiology of subarachnoid haemorrhage. **Acta Psychiatr Scand Suppl** 154: 1-145, 1961.
48. Henke, J: Anästhesie, Analgesie und Euthanasie bei kleinen Heimtieren. **Tierärztliche Praxis**, 31 (K).394-7, 2003.
49. Huang SN, Minassian H, More JD: Application of immunofluorescent staining on paraffin sections improved by trypsin digestion. **Lab Invest** 35: 383-390, 1976.

50. Iijima A, Piotin M, Mounayer C, Spelle L, Weill A, Moret J: Endovascular treatment with coils of 149 middle cerebral artery berry aneurysms. *Radiology* 237: 611-619, 2005.
51. Imai K, Ohuchi E, Aoki T, Nomura H, Fujii Y, Sato H, Seiki M, Okada Y: Membrane-type matrix metalloproteinase 1 is a gelatinolytic enzyme and is secreted in a complex with tissue inhibitor of metalloproteinases 2. **Cancer Res** 56: 2707-2710, 1996.
52. Inagawa T: Cerebral vasospasm in elderly patients with ruptured intracranial aneurysms, in *Surg Neurol*, 1991, pp 91-98.
53. Kassell NF, Sasaki T, Colohan AR, Nazar G: Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. **Stroke** 16: 562-572, 1985.
54. Kauffmann GW, Moser E, Sauer R: Radiologie. 3. Auflage, **Urban&Fischer**, 2006
55. Kayembe KN, Sasahara M, Hazama F: Cerebral aneurysms and variations in the circle of Willis. **Stroke** 15: 846-850, 1984.
56. Kerber CW, Heilman CB: Flow dynamics in the human carotid artery: I. Preliminary observations using a transparent elastic model. **AJNR Am J Neuroradiol** 13: 173-180, 1992.
57. Kerber CW, Liepsch D: Flow dynamics for radiologists. I. Basic principles of fluid flow. **AJNR Am J Neuroradiol** 15: 1065-1075, 1994.
58. Kerber CW, Liepsch D: Flow dynamics for radiologists. II. Practical considerations in the live human. **AJNR Am J Neuroradiol** 15: 1076-1086, 1994.
59. Kessler LA, Wholey MH: Internal carotid Okklusion for treatment of intracranial aneurysms. A new percutaneous technique. **Radiology** 95: 581-583, 1970.

60. Kim SC, Singh M, Huang J, Prestigiacomo CJ, Winfree CJ, Solomon RA, Connolly ES, Jr.: Matrix metalloproteinase-9 in cerebral aneurysms. **Neurosurgery** 41: 642-666; discussion 646-647, 1997.
61. Kitamoto T, Ogomori K, Tateishi J, Prusiner SB: Formic acid pretreatment enhances immunostaining of cerebral and systemic amyloids. **Lab Invest** 57: 230-236, 1987.
62. Koivisto T, Vanninen R, Hurskainen H, Saari T, Hernesniemi J, Vapalahti M: Outcomes of early endovascular versus surgical treatment of ruptured cerebral aneurysms. A prospective randomized study. **Stroke** 31: 2369- 2377, 2000.
63. Kondo S, Hashimoto N, Kikuchi H, Hazama F, Nagata I, Kataoka H: Cerebral aneurysms arising at nonbranching sites. An experimental Study. **Stroke** 28: 398-403; discussion 403-394, 1997.
64. Kondziolka D, Nixon BJ, Lasjaunias P, Tucker WS, TerBrugge K, Spiegel SM: Cerebral arteriovenous malformations with associated arterial aneurysms: hemodynamic and therapeutic considerations. **Can J Neurol Sci** 15: 130-134, 1988.
65. Lamblin N, Bauters C, Hermant X, Lablanche JM, Helbecque N, Amouyel P: Polymorphisms in the promoter regions of MMP-2, MMP-3, MMP-9 and MMP-12 genes as determinants of aneurysmal coronary artery disease. **J Am Coll Cardiol** 40:43-48, 2002.
66. Leong AS: Microwave techniques for diagnostic laboratories. **Scanning** 15: 88-98, 1993.
67. Liebig T, Henkes H, Fischer S, Weber W, Miloslavski E, Mariushi W, Brew S, Kühne D: Fibered Electrolytically Detachable Platinum Coils used for Endovascular Treatment of Intracranial Aneurysms: Initial Experiences and Mid-Term Results in 474 Aneurysms. **Interventional Neuroradiology** 10, 5-26, 2004

68. Macdonald RL, Mojtahedi S, Johns L, Kowalczyk A: Randomized comparison of Guglielmi detachable coils and cellulose acetate polymer for treatment of aneurysms in dogs. **Stroke** 29: 478-485; discussion 485-476, 1998.
69. Massoud TF, Guglielmi G, Ji C, Vinuela F, Duckwiler GR: Experimental saccular aneurysms. I. Review of surgically-constructed models and their laboratory applications. **Neuroradiology** 36: 537-546, 1994.
70. Massoud TF, Ji C, Guglielmi G, Vinuela F, Robert J: Experimental models of bifurcation and terminal aneurysms: construction techniques in swine. **AJNR Am J Neuroradiol** 15: 938-944, 1994.
71. Mawad ME, Cekirge S, Ciceri E, Saatci I: Endovascular treatment of giant and large intracranial aneurysms by using a combination of stent placement and liquid polymer injection. **J Neurosurg** 96: 474-482, 2002.
72. Mayer EJ, Fujita T, Gardell SJ, Shebuski RJ, Reilly CF: The pharmacokinetics of plasminogen activator inhibitor-1 in the rabbit. **Blood** 76: 1514-1520, 1990.
73. Mohr G, Ferguson G, Khan M, Malloy D, Watts R, Benoit B, Weir B: Intraventricular hemorrhage from ruptured aneurysm. Retrospective analysis of 91 cases. **J Neurosurg** 58: 482-487, 1983.
74. 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. **Lancet** 360: 1267-1274, 2002.
75. Molyneux AJ: Changes in the treatment of patients with subarachnoid haemorrhage following publication of the International Subarachnoid Aneurysm Trial. **Clin Neurol Neurosurg** 108: 115-116, 2006.

76. Molyneux AJ, Cekirge S, Saatci I, Gal G: Cerebral Aneurysm Multicenter European Onyx (CAMEO) trial: results of a prospective observational study in 20 European centers. **AJNR Am J Neuroradiol** 25: 39-51, 2004.

77. Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, Sandercock P: International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm Okklusion. **Lancet** 366: 809-817, 2005.

78. Molyneux AJ, Kerr RS, Birks J, Ramzi N, Yarnold J., Sneade M, Rischmiller J: Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death, or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): long-term follow-up. **Lancet Neurol** 8(5): 414-5, 2009.

79. Mullan S, Beckmann F, Vailati et al: An experimental approach to the problem of cerebral aneurysms. *J Neurosurg*: 838-845, 1964.

80. Muller-Forell W, Welschehold S, Kohler J, Schicketanz KH: [Subarachnoid hemorrhage without aneurysm]. **Radiologe** 42: 871-879, 2002.

81. Murayama Y, Vinuela F, Tateshima S, Vinuela F, Jr., Akiba Y: Endovascular treatment of experimental aneurysms by use of a combination of liquid embolic agents and protective devices. **AJNR Am J Neuroradiol** 21: 1726-1735, 2000.

82. Murayama Y, Vinuela F, Tateshima S, et Al: Bioabsorbable polymeric material coils for embolization of intracranial aneurysms: a preliminary experimental study. **J Neurosurg** 94: 454-463, 2001.

- 83.** Okamoto S, Handa H, Hashimoto N: Location of intracranial aneurysms associated with cerebral arteriovenous malformation: statistical analysis. **Surg Neurol** 22: 335-340, 1984.
- 84.** Phuong LK, Link M, Wijdicks E: Management of intracranial infectious aneurysms: a series of 16 cases. **Neurosurgery** 51: 1145-1151; discussion 1151-1142, 2002.
- 85.** Piton J, Billerey J, Guibert F et Al: Embolisation par courant électrique continu: ECEC. Application thérapeutique. **J Radiol** 80: 799-808, 1979.
- 86.** Poeck & Hacke: Neurologie, Subarachnoidalblutung. **Springer-Verlag**; 11. Auflage: 275-288, 2001.
- 87.** Redekop G, Ferguson G: *Intracranial Aneurysms*. New York, McGraw Hill, 1994.
- 88.** 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.
AJNR Am J Neuroradiol 18: 35-42, 1997.
- 89.** Roach MR: Changes in Arterial Distensibility as a Cause of Poststenotic Dilatation. **Am J Cardiol** 12: 802- 815, 1963.
- 90.** Romeike BF, Feiden W: Demonstration of platinum microcoils in embolized blood vessels in-situ using a modified methyl methacrylate embedding method, and a special cutting and grinding technique. **Biotech Histochem** 73: 198-201, 1998.
- 91.** Rordorf G, Bellon RJ, Budzik RE, Jr., Farkas J, Reinking GF, Pergolizzi RS, Ezzeddine M, Norbash AM, Gonzalez RG, Putman CM: Silent thromboembolic events associated with the treatment of unruptured cerebral aneurysms by use of Guglielmi detachable coils: prospective study applying diffusion-weighted imaging.
AJNR Am J Neuroradiol 22: 5-10, 2001.

92. Ruigrok YM, Rinkel GJ, Algra A, Raaymakers TW, Van Gijn J: Characteristics of intracranial aneurysms in patients with familial subarachnoid hemorrhage. **Neurology** 62: 891-894, 2004.
93. Saatci I, Cekirge HS, Ciceri EF, Mawad ME, Pamuk AG, Besim A: CT and MR imaging findings and their implications in the follow-up of patients with intracranial aneurysms treated with endosaccular Okklusion with onyx. **AJNR Am J Neuroradiol** 24: 567-578, 2003.
94. Saito S, Zempo N, Yamashita A, Takenaka H, Fujioka K, Esato K: Matrix metalloproteinase expressions in arteriosclerotic aneurysmal disease. **Vasc Endovascular Surg** 36: 1-7, 2002.
95. Schievink WI: Genetics of intracranial aneurysms. **Neurosurgery** 40: 651-662; discussion 662-653, 1997.
96. Schievink WI: Marfan syndrome and intracranial aneurysms. **Stroke** 30: 2767-2768, 1999.
97. Schievink WI, Link MJ, Piepgras DG, Spetzler RF: Intracranial aneurysm surgery in Ehlers-Danlos syndrome Type IV. **Neurosurgery** 51: 607-611; discussion 611-603, 2002.
98. Schievink WI, Parisi JE, Piepgras DG, Michels VV: Intracranial aneurysms in Marfan's syndrome: an autopsy study. **Neurosurgery** 41:866-870; discussion 871, 1997.
99. Serbinenko FA: Balloon catheterization and Okklusion of major cerebral vessels. **J Neurosurg** 41: 125-145, 1974.

100. Serbinenko FA, Iakovlev SB, Bocharov AV: [Experience in endovascular Okklusion of cerebral arterial aneurysm using microspirals]. **Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko**: 5-10, 2002.

101. Serbinenko FA, Iakovlev SB, Bocharov AV: [Experience with endovascular Okklusion of cerebrovascular aneurysms by means of microspirals]. **Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko** :5-10; discussion 11, 2003.

102. Shaper KR, Savage FJ, Hembry RM, Boulos PB: Regulation of matrix metalloproteinases in a model of colonic wound healing in a rabbit. **Dis Colon Rectum** 44: 1857-1866, 2001.

103. Shi SR, Imam SA, Young L, Cote RJ, Taylor CR: Antigen retrieval immunohistochemistry under the influence of pH using monoclonal antibodies. **J Histochem Cytochem** 43: 193-201, 1995.

104. Shi SR, Key ME, Kalra KL: Antigen retrieval in formalin-fixed, paraffin-embedded tissues: an enhancement method for immunohistochemical staining based on microwave oven heating of tissue sections. **J Histochem Cytochem** 39: 741-748, 1991.

105. Shishkina LV, Lazarev VA, Meshcheriakova AV, Printseva O: [Connective tissue pathology in patients with aneurysms of the cerebral arteries (Ehlers-Danlos syndrome)]. **Arkh Patol** 55: 16-20, 1993.

106. Sluzewski M, van Rooij WJ, Rinkel GJ, Wijnalda D: Endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms with detachable coils: long-term clinical and serial angiographic results. **Radiology** 227: 720-724, 2003.

107. Soeda A, Sakai N, Murao K, Sakai H, Ihara K, Yamada N, Imakita S, Nagata I: Thromboembolic events associated with Guglielmi detachable coil embolization with

use of diffusion-weighted MR imaging. Part II. Detection of the microemboli proximal to cerebral aneurysm. **AJNR Am J Neuroradiol** 24: 2035-2038, 2003.

108. Soeda A, Sakai N, Sakai H, Iihara K, Yamada N, Imakita S, Nagata I: Thromboembolic events associated with Guglielmi detachable coil embolization of asymptomatic cerebral aneurysms: evaluation of 66 consecutive cases with use of diffusion-weighted MR imaging. **AJNR Am J Neuroradiol** 24: 127-132, 2003.

109. Stauffacher, M: Refinement bei der Haltung von Laborkaninchen. Ein Beitrag zur Umsetzung von Tierschutzforderungen in der Praxis. **Der Tierschutzbeauftragte** 2/3, 18-33, 1993

110. Stehbens WE: Aneurysms and Anatomical Variation of Cerebral Arteries. **Arch Pathol** 75: 45-64, 1963.

111. Stehbens WE: Cerebral aneurysms of animals other than man. **J Pathol Bacteriol** 86: 160-168, 1963.

112. Stehbens WE: Histopathology of cerebral aneurysms. **Arch Neurol** 8: 272-285, 1963.

113. Stehbens WE: Etiology of intracranial berry aneurysms. **J Neurosurg** 70: 823-831, 1989.

114. Stehbens WE, Delahunt B, Hilles AD: Early berry aneurysm formation in Marfan's syndrome. **Surg Neurol** 31: 200-202, 1989.

115. Stenhouse LM, Knight RG, Longmore BE, Bishara SN: Long-term cognitive deficits in patients after surgery on aneurysms of the anterior communicating artery. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 54: 909-914, 1991.

116. Suzuki J, Onuma T: Intracranial aneurysms associated with arteriovenous malformations. **J Neurosurg** 50: 742-746, 1979.

117. Taylor CR, Shi SR, Chen C, Young L, Yang C, Cote RJ: Comparative study of antigen retrieval heating methods: microwave, microwave and pressure cooker, autoclave, and steamer. **Biotech Histochem** 71: 263-270, 1996.

118. Teasdale GM, Wardlaw JM, White PM, Murray G, Teasdale EM, Easton V, on behalf of the Davie Cooper Scottish Aneurysm Study G: The familial risk of subarachnoid haemorrhage. **Brain** 128: 1677-1685, 2005.

119. Tsukahara T, Murakami N, Sakurai Y, Yonekura M, Takahashi T, Inoue T: Treatment of unruptured cerebral aneurysms--a multi-center study of Japanese national hospitals. **Acta Neurochir Suppl** 82: 3-10, 2002.

120. Turjman F, Massoud TF, Vinuela F, Sayre JW, Guglielmi G, Duckwiler G: Aneurysms related to cerebral arteriovenous malformations: superselective angiographic assessment in 58 patients. **AJNR Am J Neuroradiol** 15: 1601-1605, 1994.

121. van den Berg JS, Limburg M, Hennekam RC: Is Marfan syndrome associated with symptomatic intracranial aneurysms? **Stroke** 27: 10-12, 1996.

122. van den Berg R, Brouwer PA, van Dijk, JM: Dreidimensionale Angiographie intrakranieller Aneurysmen. **Visions Röntgen** 12, 2006

123. van den Bergh WM, Kerr RS, Algra A, Rinkel GJ, Molyneux AJ, ISAT Collaborative Group: Effect of antiplatelet therapy for endovascular coiling in aneurysmal subarachnoid hemorrhage

- 124.** Vernooij M, Ikram M, Tanghe H, Vincent A, Hofmann A, Krestin G, Niessen W, Breteler M, van der Lugt, A: Incidental Findings on Brain MRI in the general Population. **The New England Journal of Medicine** 375: 1821-1828, 2007.
- 125.** Vilela P, Goulao A: Cervical and intracranial arterial dissection: review of the acute clinical presentation and imaging of 48 cases. **Acta Med Port** 16: 155-164, 2003.
- 126.** Vinuela F, Duckwiler G, Mawad M: Guglielmi detachable coil embolization of acute intracranial aneurysm: perioperative anatomical and clinical outcome in 403 patients. **J Neurosurg** 86: 475-482, 1997.
- 127.** Wanke I, Doerfler A, Dietrich U, Egelhof T, Schoch B, Stolke D, Forsting M: Endovascular treatment of unruptured intracranial aneurysms. **AJNR Am J Neuroradiol** 23: 756-761, 2002.
- 128.** Wermer MJ, Buskens E, van der Schaaf IC, Bossuyt PM, Rinkel GJ: Yield of screening for new aneurysms after treatment for subarachnoid hemorrhage. **Neurology** 62: 369-375, 2004.
- 129.** Werner M, Von Wasielewski R, Komminoth P: Antigen retrieval, signal amplification and intensification in immunohistochemistry. **Histochem Cell Biol** 105: 253-260, 1996.
- 130.** Wills S, Ronkainen A, van der Voet M, Kuivaniemi H, Helin K, Leinonen E, Frosen J, Niemela M, Jaaskelainen J, Hernesniemi J, Tromp G: Familial intracranial aneurysms: an analysis of 346 multiplex Finnish families. **Stroke** 34:1370-1374, 2003.
- 131.** Workman MJ, Cloft HJ, Tong FC, Dion JE, Jensen ME, Marx WF, Kallmes DF: Thrombus formation at the neck of cerebral aneurysms during treatment with Guglielmi detachable coils. **AJNR Am J Neuroradiol** 23: 1568-1576, 2002.

132. Yamashita A, Noma T, Nakazawa A, Saito S, Fujioka K, Zempo N, Esato K: Enhanced expression of matrix metalloproteinase-9 in abdominal aortic aneurysms. **World J Surg** 25:259-265, 2001.

133. Yasargil M: Microneurosurgery. Stuttgart, **Thieme**, 1984, vol 1 and 2.

134. Youmans J R: Neurological surgery. Philadelphia, **W. B. Saunders**, 1990.

7. Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Wolfgang Reith für die Überlassung des Themas, die unkomplizierte zur Verfügungstellung der Materialien und die freundliche Beratung und Unterstützung,

Herrn Dr. Christian Roth für die freundliche Betreuung der Arbeit,

Herrn Dr. Bernd Romeike für die Unterstützung bei der Anfertigung der histologischen Präparate.

Ganz besonderer Dank gilt meiner Frau Claudia und meinen Eltern Alexandra und Joachim für die Unterstützung, den Beistand und den Antrieb.

8. Lebenslauf

Name	Hoffmann
Vorname	Wolfgang (Joachim Anton)
Geburtsdatum	31.12.1980
Geburtsort	Zweibrücken
Familienstand	verheiratet
1987-1991	Grundschule auf dem Fischerrück, Kaiserslautern
1991-2000	Gymnasium am Rittersberg, Kaiserslautern
2000-2001	Zivildienst beim Arbeiter – Samariter – Bund Kaiserslautern
2001-2008	Studium der Medizin an der Universität des Saarlandes Homburg
seit dem 1.7.2008	Assistenzarzt in der Abteilung für Innere Medizin des Städtischen Klinikums Neunkirchen, Leiter Prof. Dr. A. von Bierbrauer