

Aus dem Institut für Radiologie und der Klinik für Strahlenheilkunde
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

Dissertation

**Einsatz neuartiger präzipitierender Flüssigembolisate zur endovaskulären
Okklusion breitbasiger intrakranieller Aneurysmen**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Kai Tesmer
aus Greifswald

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. O. Dudeck
 2. Prof. Dr. med. J. Klisch
 3. Priv.-Doz. Dr. med. R. Röttgen

Datum der Promotion: 18.11.2011

In den Wissenschaften ist viel Gewisses,
sobald man sich von den Ausnahmen nicht irre machen lässt
und die Probleme zu ehren weiß.

Johann Wolfgang von Goethe
(1749-1832)

Meinen Eltern, Stephanie und Mina

1. Einleitung	8
1.1 Definition und Einteilung intrakranieller Aneurysmen	8
1.2 Epidemiologie	12
1.3 Ätiologie und Pathogenese	13
1.4 Klinischer Verlauf	15
1.4.1 Nichtrupturierte Aneurysmen	15
1.4.2 Rupturierte Aneurysmen	16
1.4.2.1 Klinische Komplikationen nach aneurysmatischer SAB	17
1.4.2.1.1 Rezidivblutung	18
1.4.2.1.2 Symptomatischer Vasospasmus	18
1.4.2.1.3 Hydrozephalus	19
1.4.2.1.4 Zerebrale Anfälle	20
1.4.2.1.5 Zerebrales Salzverlustsyndrom	20
1.5 Bildgebung	20
1.5.1 Notfalldiagnostik der aneurysmatischen SAB mit der Computertomografie	20
1.5.2 Nachweismethoden des rupturierten Aneurysmas	21
1.5.2.1 Nichtinvasiv	21
1.5.2.1.1 Notfalldiagnostik mittels CTA	21
1.5.2.1.2 Nachbehandlung/Screening mittels MRA	22
1.5.2.2 Invasiv mittels zerebraler Angiografie	24
1.6 Therapie intrakranieller Aneurysmen	25
1.6.1 Rekonstruktive Techniken	26
1.6.1.1 Mikrochirurgie	26
1.6.1.2 Endovaskuläre Embolisation	28
1.6.1.2.1 Modifizierte Coilsysteme	30
1.6.1.2.1.1 Hydrocoils	30
1.6.1.2.1.2 Bioaktive Coils	30
1.6.1.3 Coil-Embolisation, ggf. mit „Neckbridging devices“	31
1.6.1.3.1 Ballon remodeling	32
1.6.1.3.2 Single und double Stent Remodeling	33
1.6.1.4 Vergleich der rekonstruktiven Techniken – die ISAT-Studie	34
1.6.1.5 Therapieempfehlungen nichtrupturierter intrakranieller Aneurysmen – die ISUIA-Studie	35
1.6.1.6 Flüssigembolisate	38
1.6.1.6.1 Cyanoacrylat	40
1.6.1.6.2 CAP (Celluloseacetatpolymer)	41
1.6.1.6.3 P-HEMA	41
1.6.1.6.4 Onyx® (EVAL)	41
1.6.1.6.5 DMSO als Trägersubstanz für präzipitierende Embolisate	43
1.6.2 Dekonstruktive Techniken	45
1.7 Zielsetzung	45
2. Material und Methoden	46
2.1 Entwicklung eines intrinsisch röntgengedichten Polymers	46
2.1.1 Voruntersuchungen in vitro	46
2.1.2 Anwendung in vivo	47
2.1.2.1 Operative Erzeugung von breitbasigen Seitwandaneurysmen an der A. carotis des Schweins	47
2.1.2.2 Durchführung der Embolisation	48
2.1.3 Periprozedurale Untersuchungen	49
2.1.3.1 Noninvasive Bildgebung	49

2.1.3.2 Kontrollangiografie	50
2.1.3.3 Makro- und mikroskopische Analyse	50
2.2 Untersuchungen zur Angiotoxizität organischer Lösungsmittel	50
2.2.1 Lösungsmittel	51
2.2.2 Modellaufbau und Versuchsdurchführung am Rete mirabile des Schweins	52
2.3 Kombination von I-PVAL und NMP	54
2.3.1 Flüssigembolisat und Lösungsmittel	54
2.3.2 Voruntersuchungen in vitro	55
2.3.3 Anwendung in vivo	55
3. Ergebnisse	55
3.1 Flüssigembolisat	55
3.1.1 Voruntersuchungen in vitro	55
3.1.2 Anwendung in vivo	57
3.1.2.1 Handhabbarkeit des Embolisates	57
3.1.2.2 Angiografie und Primärergebnis der Embolisation	57
3.1.2.3 Embolisationsraten und Schwierigkeiten bei der Anwendung	58
3.1.2.4 Intraaneurysmatische Polymerverteilung in der Hochfeld-MRT	60
3.1.2.5 Makroskopische Beurteilung	61
3.1.2.6 Histologische Beurteilung	61
3.1.2.7 Hämatologische Beurteilung	63
3.2 Resultate der Untersuchungen zur Angiotoxizität am Rete mirabile	63
3.2.1 Hämodynamik und Laborparameter	63
3.2.2 Angiografie	64
3.2.3 Makroskopische und histopathologische Beurteilung	67
3.3 Anwendbarkeit von I-PVAL gelöst in NMP	68
3.3.1 Voruntersuchungen in vitro	68
3.3.2 Anwendung in vivo	69
3.3.2.1 Anwendung und Handhabbarkeit des Embolisates	69
3.3.2.2 Hämodynamik und Laborparameter	71
3.3.2.3 Vier Wochen follow-up	71
3.3.2.4 Makroskopische und histopathologische Beurteilung	73
4. Diskussion	75
4.1 Testung eines neuen intrinisch röntgendichten Polymerbestandteils	76
4.2 Identifikation von geringer angiotoxischen Lösungsmitteln in präzipitierenden Flüssigembolisaten	79
4.3 Zusammenführung der gewonnenen Erkenntnisse und gemeinsame Betrachtung	82
5. Zusammenfassung	85
6. Literaturverzeichnis	89
7. Anhang	110
Selbständigkeitserklärung	
Danksagung	
Lebenslauf	
Publikationsliste	

Schlüsselwörter:

jodierter Polyvinylalkohol, experimentelle intrazerebrale Aneurysmen, endovaskuläre Embolisation, präzipitierende Flüssigembolisate, organische Lösungsmittel, Angiotoxizität

Abkürzungsverzeichnis:

2-P-HEMA	2-Polyhydroxyethylmethacrylat
3D-TOF	3D-Time-of-Flight
ACI	Arteria carotis interna
AcomA	Arteria communicans anterior
AcomP	Arteria communicans posterior
ACM	Arteria cerebri media
AVM	Arteriovenöse Malformation
AV-Fistel	Arteriovenöse Fistel
CCT	Craniale Computertomografie
CTA	CT-Angiografie
DMI	Dimethylisosorbid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DSA	Digitale Subtraktionsangiografie
EVAl	Ethylen-Vinyl-Alkohol-Kopolymer
F	French
FDA	Food and Drug Administration
fHb	freies Hämoglobin
FSGE	Fast Spoiled Gradient Echo
GCS	Glasgow Coma Skala
GDC	Guglielmi detachable coil
GE	Gradienten Echo
Hb	Hämoglobin
HE	Hounsfieldeinheit
I-PVAL	jodierter Polyvinylalkohol
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
i.a.	intraarteriell
I.E.	Internationale Einheiten
KM	Körpermasse
LD ₅₀	mittlere letale Dosis
LDH	Laktatdehydrogenase

MIP	Maximum-Intensitäts-Projektion
MRA	Magnetresonanz-Angiografie
mRS	modified Ranking Scale
MRT	Magnetresonanztomografie
MZCTA	Mehrzeilen-CT-Angiografie
NaCl	Natriumchlorid
NBCA	N-Butyl-2-Cyanoacrylat
NMP	N-Methylpyrrolidon
PAO	Parent artery occlusion
SAB	Subarachnoidalblutung
TIMI	Thrombolysis in myocardial Infarction-Klassifikation
WFNS	World Federation of Neurological Surgeons

1. Einleitung

1.1 Definition und Einteilung intrakranieller Aneurysmen

Zerebrale Aneurysmen sind abnorme Ausbuchtungen der Gefäßwand von Hirnarterien, die nach ihrer Ätiologie, Form, Größe sowie ihrer Lokalisation klassifiziert werden. Die aneurysmatische Erweiterung muss von Gefäßwindungen oder Schleifenbildungen, sowie von einer diffusen Erweiterung des Gefäßlumens unterschieden werden (Toole et al., 1980). Aneurysmen als pathologische Veränderungen wurden in der medizinischen Literatur erstmals im 18. Jahrhundert beschrieben. Obwohl Gull (1859), Barthlow (1872) und Bramwell (1886) über das Aufeinanderfolgen von bestehendem Aneurysma und meningealer Einblutung berichteten, dauerte es bis in die frühen 1920iger Jahre, dass mit Schriften von Fearnside, Collier und Symonds ein Zusammenhang zwischen der Ruptur eines intrakraniellen Aneurysmas und dem Syndrom der spontanen subarachnoidalen Einblutung allgemein anerkannt wurde (Acierno, 1994; Walton, 1955). Ein echtes Aneurysma (*A. verum*) ist durch Dilatation der gesamten arteriellen Wandbestandteile entstanden, meist im Rahmen einer Atherosklerose. Im Gegensatz dazu ist ein falsches Aneurysma (*A. falsum* oder *spurium*) nicht von Gefäßendothel ausgekleidet und resultiert aus der teilweisen oder vollständigen Ruptur der Arterienwand. In der Folge bildet sich ein pulsatile Hämatom aus, welches extravasal gelegen und von reaktivem perivaskulären Gewebe und organisiertem fibrinösen Koagel begrenzt ist. Dabei bleibt die funktionelle Kontinuität zwischen dem neu geformten falschen Lumen und dem ursprünglichen Gefäßlumen erhalten. Dieses „Leck“ entsteht oft iatrogen oder aber traumatisch. Bei einer Sonderform der Aneurysmen (*A. dissecans*) kommt es zur Bildung eines in der Gefäßwand gelegenen Hämatoms. Durch einen sekundären Intimaeinriss migriert das Blut unter die Intima und spaltet die Wandschichten in orthograder, selten auch retrograder Richtung auf. Auf diese Weise entsteht ein Doppellumen, wobei das falsche Lumen fast immer kaliberkräftiger ist mit konsekutiver Überdehnung der äußeren Wand, Rupturgefahr und resultierendem Verschluss abgehender Seitenäste. Die Entstehung erfolgt meist auf dem Boden von Entzündungen, arterieller Verschlusskrankheit oder ist angeboren (Häring et al., 1997). Es lassen sich folgende Typen und Häufigkeiten von Aneurysmen intrakranieller Arterien unterscheiden u.a. (Toole et al., 1980):

1. sakkuläre (beerenförmige) Aneurysmen (ca. 90%)
2. fusiforme Aneurysmen (ca. 7%)
3. septische (bakteriell/mykotische) Aneurysmen (ca. 0.5%)
4. dissezierende Aneurysmen (ca. 0.5%)

5. traumatische Aneurysmen (<1%)
6. onkotische Aneurysmen (<1%)

Die **sakkulären** oder beerenförmige Aneurysmen sind meist kongenitalen Ursprungs und stellen den größten Teil intrakranieller arterieller Aneurysmen dar. Sie gelten als das typische Hirngefäßaneurysma. Sie sind durch einen Stiel oder Hals mit dem Trägergefäß verbunden. Diese Verbindung kann sehr eng, aber auch weiter als die aneurysmatische Aussackung selbst sein (breitbasig). Rupturen ereignen sich am häufigsten im Fundus bzw. Dom der Ausbuchtung. Obwohl die meisten Aneurysmen etwa erbsengroß sind, können sie so klein wie eine Stecknadel sein oder aber die Größe einer Walnuss haben. So unterscheidet man hinsichtlich der Größe (Yasargil, 1994):

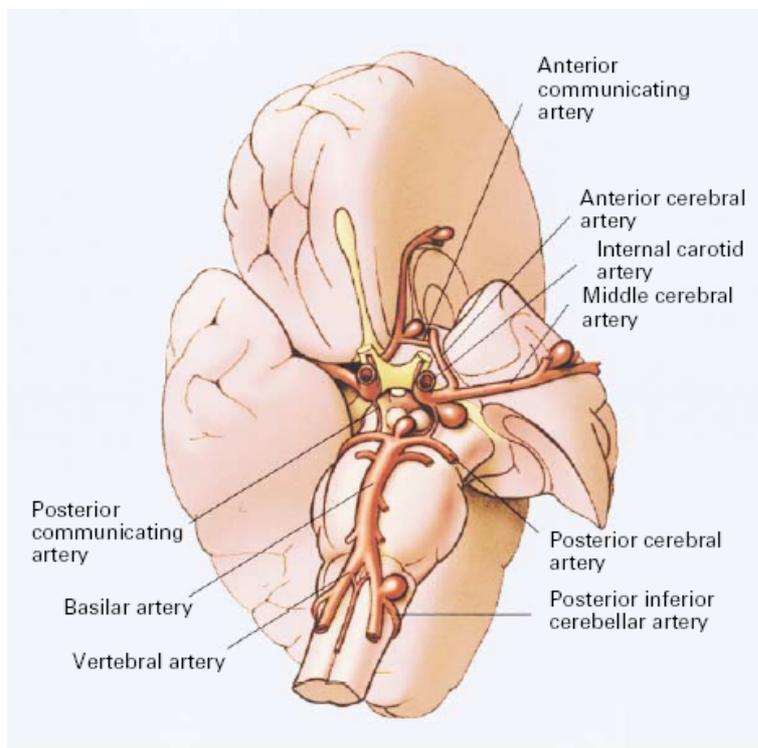
1. Mikroaneurysmen (<2mm)
2. kleine Aneurysmen (2-6mm)
3. mittlere Aneurysmen (6-15mm)
4. große Aneurysmen (15-25mm)
5. Riesenaneurysmen (engl.: giant) (>25mm)

Aufgrund von Thrombenbildung kann eine Kammerung intraaneurysmatisch entstehen. Einige Aneurysmen, die im Subarachnoidalraum liegen, vergrößern sich im Laufe der Zeit, andere wiederum scheinen unverändert zu bleiben. Ein großes sackförmiges Aneurysma ist oft partiell mit lamellenförmigen, bereits organisierten oder noch in Organisation befindlichen Blutgerinnseln gefüllt. Möglicherweise verhindert dies eine Größenzunahme und anschließende Ruptur der Aneurysmen. Eine Verkalkung des Blutgerinnsels und der Aneurysmawand ist keine Seltenheit. Sich vergrößernde Aneurysmen können zwei- oder mehrgekammert sein, wobei die Wandoberfläche mit zarten Ausstülpungen, Wärzchen oder Bläschen übersät ist. Die meisten Aneurysmen sind im Subarachnoidalraum organisiert. Zusätzliche atherosklerotische Veränderungen treten vorzugsweise an Verzweigungsstellen auf, wo sie die Gefäßwand schwächen und zur weiteren Ausbuchtung eines vorbestehenden Aneurysmas führen. In diesen Fällen ist die aus fibrösem Bindegewebe bestehende Aneurysmawand oft sehr dünn und transparent.

Hinsichtlich der Lage der Aneurysmen lässt sich sagen, dass sie direkt an oder in unmittelbarer Nähe des Scheitels von arteriellen Verzweigungsstellen liegen. In der vorderen Hälfte des Circulus arteriosus cerebri (Willisii) befinden sich etwa 80-85% aller intrakraniellen Aneurysmen, meistens an der Verbindung der A. carotis interna und der A. communicans

posterior , dem A. communicans anterior Komplex und der Trifurkation der A. cerebri media und anterior. Die posterior gelegenen Aneurysmen finden sich in der Bifurkation der Basilararterie oder der Verbindung der Vertebralarterien (**Abb. 1**). Da die meisten Aneurysmen an Bifurkationen auftreten, ist oft schwer zu entscheiden, von welcher der beiden Arterien das Aneurysma ausgeht. Die für verschiedene Lokalisationen angegebenen Häufigkeiten hängen bis zu einem gewissen Grad davon ab, ob die Daten von einem Pathologen, Radiologen oder Chirurgen zusammengetragen wurden. Aufgrund der o.g. Verteilungen muss dabei beachtet werden, dass immer auch eine Untersuchung des vertebrobasilären Versorgungsbereiches durchgeführt wird, um alle in Frage kommenden Blutungsursachen abzuklären.

Abb.1: Circulus arteriosus cerebri (Willisii) mit Aneurysmalokalisationen an der Hirnbasis (Schievink, 1997b)



Die meisten **fusiformen** Aneurysmen entstehen infolge atherosklerotischer Veränderungen. Dieser Prozess zerstört die Media und die Lamina elastica interna, infolgedessen sich durch den intraluminalen Druck das Gefäß spindelförmig aufweitet. Die Arteria basilaris, die A. carotis interna (ACI) und die A. vertebralis sind die Gefäße, an denen atherosklerotische Aneurysmen am häufigsten auftreten (Day et al., 2003). Im Gegensatz zu sackförmigen Aneurysmen, die den Karotiskreislauf eindeutig bevorzugen, sind atherosklerotische Aneurysmen ziemlich gleichmäßig auf das vordere und hintere Blutzirkulationssystem verteilt. Diese Aneurysmen sind

in der Regel asymptomatisch und rupturieren praktisch nie. Manchmal jedoch komprimieren, verdrängen oder zerstören sie benachbarte Strukturen wie z.B. Hirnnerven, Hirnparenchym oder den knöchernen Schädel. Da sie langgezogen sind und keinen Hals haben, sind sie nicht direkt chirurgisch zugänglich.

Die **septischen** Aneurysmen entstehen durch infizierte Emboli, die sich in der Arterienwand festsetzen und eine Arteriitis mit anschließender Gefäßdilataion verursachen. Bei mikroskopischer Untersuchung findet sich ein infizierter Embolus, der fest auf der akut entzündeten und nekrotischen Arterienwand sitzt. Die für septische Aneurysmen ursächlichen Erreger sind meistens wenig virulent, während die hochvirulenten eher eine Meningitis oder einen Hirnabszess verursachen. Es kommen Strepto- und Staphylokokken, sowie Enteroerreger infrage, ganz selten nur Pilze. Mykosen treten auf infolge kraniofazialer Infektionen mit Aspergillus, Phycomyceten sowie Candida spp. (Endo et al., 2002). Der Embolus geht oft von einer subakuten bakteriellen Endokarditis oder einer eitrigen broncho-pulmonalen Affektion aus. Septische Aneurysmen finden sich meist an Seitenästen der A. cerebri media in der Fissura Sylvii oder distal davon. Sie neigen zu multiplm Auftreten. Der Embolus kann in dem versorgten Hirnareal eine ischämische Nekrose verursachen. Bei Ruptur der geschwächten Arterienwand kommt es gegebenenfalls zu einem Hirnabszess oder zu einer hämorrhagischen bakteriellen Meningitis. Auch abakterielle Entzündungen wie die Panarteriitis nodosa können selten zu einem Aneurysma führen (Toole et al., 1980).

Spontane **dissezierende** intrakranielle Aneurysmen sind ganz selten zu beobachten. Sie treten, anders als sakkuläre Aneurysmen, öfter im vertebrobasilären Stromgebiet auf, eher bei Männern als bei Frauen (Yamaura et al., 2000). Spontan können sie die Ursache für ischämische Schlaganfälle sein. Sind sie intrakraniell/intradural lokalisiert, resultiert eher eine Subarachnoidalblutung (SAB) als ein Insult (Yamaura et al., 2000). Auch über eine Syphilis oder aber kongenitale Mediadefekte kann ebenfalls eine subintimale Dissektion ausgelöst werden, indem die Lamina elastica interna aufgesplittet und von der Media getrennt wird.

Traumatische Aneurysmen werden bei Verletzung der A. carotis oder A. vertebralis im Halsbereich aufgrund wirkender Scherkräfte beobachtet (Toole et al., 1980). Über 50% sind mit einer Schädelfraktur assoziiert (Holmes et al., 1993). Hierbei treten meistens Knochensplinter im Rahmen einer Kalottenfraktur als Ursache zu Tage. Weiterhin können Geschosßprojekte, Gefäßausrisse, sowie bei Beschleunigungstraumen einschneidende meningeale Strukturen traumatische Aneurysmen induzieren (Sure et al., 1999). Am häufigsten sind hier distale Äste der A. cerebri media und anterior betroffen. Sie können sich zurückbilden, thrombosieren, sich vergrößern oder schließlich rupturieren. Dann besteht bei SAB und parenchymatöser Einblutung

eine hohe Mortalität von 50% (Holmes et al., 1993).

Die ebenfalls sehr seltenen **onkotischen** Aneurysmen entstehen aufgrund zerebral embolisierter neoplastischer Zellen mit Ausbildung fusiformer oder gelappter Aneurysmen. Es resultieren Blutungen aber auch Gefäßverschlüsse (Murata et al., 1993; Nomura et al., 2009). Ätiologisch kommen Myxome und maligne fibröse Histiozytome des Herzens, Chondrokarzinome, sowie bronchiogene und undifferenzierte Karzinome in Frage (Fujiwara et al., 1992; Sabolek et al., 2005; Weir et al., 1978).

1.2 Epidemiologie

Etwa 0.2-9.9% der erwachsenen Bevölkerung sind Träger intrakranieller Aneurysmen, die meisten davon sind jedoch asymptomatisch (Rinkel et al., 1998; Wiebers et al., 2003). Bei Ruptur zeigen sich ausgeprägte Symptome im Sinne einer SAB mit hoher Mortalität. Post mortem Untersuchungen bei Patienten, die an spontaner SAB verstarben, zeigen solche Aneurysmen in etwa 30-40% der Fälle, 20-30% davon weisen zwei oder mehrere Aneurysmen oder ein Aneurysma in Kombination mit einer arteriovenösen Malformation (AVM) auf (Rinne et al., 1994). Intrakranielle Aneurysmen sind mit etwa 75% die häufigste Ursache einer spontanen SAB.

Die Inzidenz einer aneurysmatischen Blutung wird auf etwa 5-10/100000 Einwohner/Jahr geschätzt (Rinkel et al., 1998). Lediglich in Finnland oder Japan liegt sie bei ca. 15-25 pro 100000 Einwohner/Jahr (Linn et al., 1996; Mayberg et al., 1994). In einer großen Metaanalyse (Rinkel et al., 1998) zeigte sich eine Prävalenz von 0.4 - 6% im Rahmen diverser Autopsie- bzw. Angiografiestudien. Für Erwachsene ohne Risikofaktoren betrug sie 2.3% mit Anstieg im Alter. Bei familiärer Disposition (4%) und polyzystischer Nierenerkrankung (4.4%) war sie stärker erhöht. Das jährliche Rupturrisiko lag bei insgesamt 1.9%. Eine Risikoerhöhung bestand bei Frauen (2.1%) und bei symptomatischen Aneurysmen (8.3%), bei einer Größe über 10mm oder bei Aneurysmen im hinteren Kreislauf (4.1%). Die Mehrheit der Aneurysmen ist klein, d.h. 10mm und besitzt ein jährliches Rupturrisiko von ca. 0.7%. Anhand der Daten lassen sich starke Schwankungen der einzelnen Raten erkennen. Letztendlich spielen zur Beurteilung immer noch Faktoren wie Lage, Größe, familiäre Disposition und die Frage, ob ein Erst- oder Folgeereignis vorliegt, eine Rolle (Wiebers et al., 2003). Insgesamt zeigt sich: nichtrupturierte Aneurysmen stellen eine sehr heterogene Krankheitsgruppe dar und zwar in Bezug auf die Morphologie als auch auf das biologische Verhalten (Rupturgefahr). Unbestritten ist, dass die Aneurysmagröße ein wichtiger, aber nicht allein entscheidender Faktor für die Vorhersage des Rupturrisikos ist.

Im Folgenden sind die Faktoren zusammengefasst, die zum Anstieg des Rupturrisikos führen (Miller et al., 1985; Raaymakers 2000; Rinkel et al., 1998; Wanke et al., 2003):

- Bluthochdruck
- Nikotinabusus
- Positive Familienanamnese mit mindestens einem Aneurysmaträger
- weibliches Geschlecht
- stattgehabte Aneurysmaruptur
- symptomatische Aneurysmen
- Aneurysmagröße >7mm
- Vertebrobasiläre Aneurysmen
- Aneurysmen der A. communicans posterior
- Multilobuläre Aneurysmakonfiguration

In Deutschland rechnet man mit etwa 1.5 bis 2 Mio. Menschen, die ein intrakranielles Aneurysma haben, in den Vereinigten Staaten mit 10-15 Mio. (Wiebers et al., 2003). Die Mehrzahl der Aneurysmen rupturiert in der vierten bis sechsten Lebensdekade (Inagawa, 1997; McCormick et al., 1970). Die Häufigkeit ist beim männlichen und weiblichen Geschlecht etwa gleich groß, mit Ausnahme von Aneurysmen im intrakavernösen Abschnitt der Arteria carotis interna, die vorwiegend bei Frauen mittleren Alters gefunden werden. Bei Säuglingen und Kindern sind sackförmige Aneurysmen nur äußerst selten zu beobachten. Sie entwickeln sich meistens erst im jüngeren Erwachsenenalter.

1.3 Ätiologie und Pathogenese

Als ätiopathogenetisch wichtigster endogener Faktor bei der Entstehung intrakranieller Aneurysmen gilt die kongenitale Aplasie oder Hypoplasie der Tunica muscularis einer Arterie, wobei das Blut dabei einen beständigen Druck gegen diese Schwachstellen ausübt. Die Tunica muscularis der Arterie endet am Ansatz eines Aneurysmas. Die Lamina elastica interna dagegen, die in ähnlicher Weise wie bei atherosklerotischen Arterien degeneriert ist, setzt sich zumindest noch über eine kurze Strecke in den Aneurysmasack fort. Die Aneurysmawand besteht aus fibrösem Bindegewebe und ist eine Fortsetzung von Intima und Adventitia der zugehörigen Arterie. Normalerweise entwickelt sich die Tunica muscularis einer Arterie aus Mesenchyminseln, die miteinander verschmelzen, um eine kontinuierliche Stützstruktur zu bilden. Sie können sich leicht dehnen und zusammenziehen. Mangelhafte Verschmelzung an Verzweigungsstellen von Gefäßen und unvollständige Rückbildung embryonaler Äste lassen

eine Situation entstehen, in der sich die Intima ausstülpfen und eine sackförmige Ausweitung bilden kann. Solche schon bei Geburt vorhandenen Defekte sind zunächst selten mit sichtbarer Hernienbildung verbunden. Diese tritt vermutlich erst dann zu Tage, wenn mit zunehmendem Lebensalter eine Erhöhung des arteriellen Blutdrucks und/oder atherosklerotische Veränderungen entstehen (Toole et al., 1980). Riesenaneurysmen werden histologisch anders beschrieben (Matsko et al., 1981). Die äußere Schicht besteht aus einer Kombination von Pia mater und einer lockeren Bindegewebsschicht. Die mittlere Schicht besteht aus Kalzifikationen, kleinen ossären Fragmenten und dichterem kollagenartigem Bindegewebe. Die Innenschicht besteht aus Thrombus mit organisiertem fibrösem Material abwechselnd mit Schichten von lockerem nichtorganisiertem Thrombus. Es ist keine Endothelschicht vorhanden und keine innere elastische Membran kann üblicherweise in Aneurysmen von mehr als 20mm Größe gefunden werden. Da bei mindestens 80% der primär unauffälligen arteriellen Gefäßbäume des Gehirns Mediadefekte gefunden werden, darf mit gutem Grund angenommen werden, dass die Aneurysmabildung von zusätzlichen Faktoren abhängt. Als der wichtigste unter ihnen ist die hohe systolische Blutdruckamplitude zu nennen, die pulssynchron gegen die vorgeschädigte Gefäßwand schlägt. Kongenitale Anomalien des Circulus arteriosus cerebri kommen bei Patienten mit sakkulären Aneurysmen doppelt so häufig vor wie bei der übrigen Bevölkerung. Diese Tatsache spricht für die Hypothese, dass es sich bei sakkulären Aneurysmen um kongenitale Anomalien handelt, die mit einer unvollständigen Rückbildung embryonaler Arterien in Zusammenhang stehen. Bei Patienten mit Aneurysmen im Schädelinneren finden sich nur ganz selten extrakranielle Aneurysmen. Es sind einige mit dem Auftreten von Aneurysmen assoziierte Erkrankungen beobachtet worden: die Autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung, Coarctatio Aortae, Fibromuskuläre Dysplasie, Neurofibromatose, Marfan-Syndrom, Ehlers-Danlos-Syndrom, Tuberosöse Sklerose, Alpha1-Antitrypsinmangel, Moyamoya-Erkrankung und die Hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie (Schievink 1997a; Schievink 1997b; Schievink et al., 1997; Schievink et al., 1998a; Schievink et al., 1998c). Als exogener Faktor kommt in geringem Grade eine septisch-embolische, mykotische oder luetische Genese in Frage. Sie macht weniger als 5% Anteil aus bei der Entstehung von intrakraniellen Aneurysmen (Toole et al., 1980). Wichtiger erscheint ein erfolgter Nikotinabusus zu sein, wobei das relative Risiko einer aneurysmatischen SAB für Raucher dosisabhängig etwa 3-10 Mal höher als für Nichtraucher ist (Juvela et al., 2002; Longstreth, Jr. et al., 1992). Angeschuldigt wird dafür der Mangel an Alpha1-Antitrypsin, einem proteolyseinhibitorischen Enzym. Die Induktion der Bildung von Aneurysmen könnte also durch verstärkte Proteolyse angenommen werden (Schievink et al., 1996; Schievink et al., 1998b). Als gesichert gelten auch schwerer

Alkoholabusus (Longstreth, Jr. et al., 1992) sowie die Einnahme von oralen Kontrazeptiva. Eine low dose Hormongabe bei prämenopausalen Frauen kann dabei gering das Risiko für eine SAB senken, wenn jedoch eine höhere Östrogenmenge verabreicht wird, besteht ein signifikant erhöhtes Risiko (Schievink, 1997b). Bei postmenopausalen Frauen besteht ohne Hormonsubstitution ein höheres Rupturrisiko als bei solchen, welche eine Hormonsubstitutionstherapie erhalten (Longstreth et al., 1994; Stampfer et al., 1991). Diese Daten zeigen, dass prämenopausale Frauen ein niedrigeres Risiko besitzen, eine aneurysmatische Subarachnoidalblutung zu erleiden. Postmenopausale Frauen besitzen ein relativ hohes, jedoch bei zusätzlicher Substitution ein nur mittleres Risiko (Schievink, 1997b).

1.4 Klinischer Verlauf

Ein intrakranielles sakkuläres Aneurysma, das einmal ausgebildet ist, kann sich wie folgt verändern: häufig vergrößert es sich oder rupturiert, gelegentlich erfolgt die partielle oder vollständige Thrombosierung (mit oder ohne Verkalkung), selten degeneriert es oder verschwindet völlig. Jedes Aneurysma ist in seinem Verlauf unberechenbar, und obgleich o.g. Faktoren hinsichtlich Wachstum oder Progredienz eine Rolle spielen, ist die Abschätzung des Rupturrisikos für das weitere Procedere entscheidend (Toole et al., 1980).

1.4.1 Nichtrupturierte Aneurysmen

Es lässt sich eine Einteilung in asymptomatische und symptomatische Aneurysmaträger vornehmen. Die meisten intrakraniellen Aneurysmen bleiben asymptomatisch bis sie rupturieren. Einige von ihnen verursachen jedoch wegen ihrer Größe und besonderen Lokalisation schon vor ihrer Ruptur eine Kompressionssymptomatik. Am häufigsten finden sich Okulomotoriusparesen (mit Pupillendifferenz), Dysästhesien, verschiedenste Gesichtsfeldausfälle und Schwindel (Schievink, 1997b). Aneurysmen in der hinteren Schädelgrube können mit Hirnstammsymptomen und Lähmungen der kaudalen Hirnnerven einhergehen. Gewisse Aneurysmen in der hinteren Schädelgrube, die einen Hydrocephalus internus verursachen, sowie Aneurysmen des unter dem Processus clinoideus anterior gelegenen Abschnittes der A. carotis interna, können durch Reizung des N. ophtalmicus oder N. maxillaris bzw. des N. trigeminus einen Tic douloureux vortäuschen und verursachen bereits vor ihrer Ruptur Kopfschmerzen. Zuweilen treten im Versorgungsgebiet der aneurysmatischen Arterie transitorische fokale neurologische Ausfallserscheinungen auf, die eine bevorstehende Ruptur ankündigen können und den Verdacht einer transitorischen zerebralen Ischämie nahelegen (Raps et al., 1993). Diese

ist selten und wahrscheinlich verursacht durch die Embolisation eines intraaneurysmatischen Thrombus und sollte unterschieden werden von einer intrakraniellen Arteriendissektion mit der sekundären Formierung eines Aneurysmas, das sich mit typischen zerebralen Symptomen präsentiert (Mokri et al., 1992). Außer bei Lokalisation des Prozesses im Sinus cavernosus sind bei Patienten mit Aneurysmen nur selten Geräusche zu hören (Toole et al., 1980).

1.4.2 Rupturierte Aneurysmen

Intrakranielle Aneurysmen können unabhängig von ihrer Größe bei Ruptur bedingen, dass Blut in den Subarachnoidalraum, aber auch in weitere Hirngebiete einströmt. So kann es begleitend zur intrazerebralen Blutung (ICB) oder zum Ventrikeleinbruch kommen. Wenn ein intrakranielles Aneurysma rupturiert, sind Symptome, Befunde und Prognose weitgehend von folgenden Faktoren abhängig (Toole et al., 1980):

- Lokalisation des Aneurysmas (Aneurysmen der AcomA sind mit einer höheren Mortalität behaftet als Aneurysmen der AcomP)
- Schwere der Blutung
- Entwicklung arterieller Vasospasmen, eines Hämatoms, Hirnödems oder Infarktes
- Vorliegende Begleiterkrankungen wie Hypertonie, Diabetes mellitus, Atherosklerose u.a.
- Alter des Patienten

Eine aneurysmatische SAB äußert sich mit initial heftigstem, spontanem Kopfschmerz, auch aus der Ruhe heraus mit begleitendem Meningismus und Hirndrucksteigerung infolge Massenverschiebung. Etwa ein Drittel der Patienten hat eine Anamnese mit ungewöhnlichen und akuten Kopfschmerzen von mehreren Tagen oder Wochen, die der Einblutung vorausgehen. Solche Prodromi haben ihre Ursache in kleinen Einblutungen in die Umgebung des Aneurysmas und werden demzufolge als „warning leak“ bezeichnet (Leblanc et al., 1987; Ostergaard et al., 1991). Oft wird die Ursache nicht erkannt und als Migräne, Sinusitis, Influenza oder Simulation fehlgedeutet. Die Klinik einer SAB verstärkt sich je nach Ausmaß der Blutung entsprechend den klinischen Stadien I-V. Sie ist in folgender Einteilung nach Schweregraden in **Tabelle 1** dargestellt:

Tab.1: Klinische Klassifikation der akuten SAB (Hunt et al., 1968; Teasdale et al., 1974; Teasdale et al., 1988)

WFNS ^a			Hunt und Hess	
Grad	GCS*	Hemiparese Aphasie	Grad	Kriterien
I	15	nein	I	Asymptomatisch, geringe Kopfschmerzen, leichter Meningismus
II	14-13	nein	II	Starke Kopfschmerzen, Meningismus, keine Fokalneurologie außer Hirnnervenstörungen
III	14-13	ja	III	Somnolenz, Verwirrtheit, leichte Fokalneurologie
IV	12-7	ja / nein	IV	Sopor, mäßige bis schwere neurologische Ausfälle, vegetative Störungen
V	6-3	ja / nein	V	Koma, Einklemmungszeichen

* Glasgow Coma Scala; ^a World Federation of Neurological Surgeons

Die hier dargestellte fünfstufige Einteilung orientiert sich überwiegend an der Bewusstseinslage und hat sich im klinischen Alltag bewährt. Die Einteilung nach Hunt und Hess erfolgt eher subjektiv, während die Einstufung der WFNS auf der Glasgow Coma Scala basiert und sich weitestgehend durchgesetzt hat (Cavanagh et al., 2002; Lindsay et al., 1983; Rosen et al., 2005). Der klinische Initialbefund ist nicht allein ausschlaggebend für den Verlauf. Er wird auch durch Ausmaß und Verteilung der Blutung bzw. deren pathophysiologische Konsequenzen, einem Nikotinabusus, arteriellem Hypertonus, der Lokalisation sowie dem Alter und damit der Belastbarkeit des betroffenen Patienten bestimmt (Gerber et al., 1993; Qureshi et al., 2000; Rosenorn et al., 1994; Schievink et al., 1995). Die Ausschaltung des Aneurysmasackes, operativ oder interventionell, hat zum Ziel, eine erneute Blutung zu verhindern.

1.4.2.1 Klinische Komplikationen nach aneurysmatischer SAB

Die rasche Diagnostik eines symptomatisch gewordenen Aneurysmas ist von entscheidender Bedeutung für eine frühzeitige und adäquate und damit erfolgreiche Therapie. Ebenso wichtig in Bezug auf die Mortalität und Morbidität einer SAB ist das neurochirurgisch intensivmedizinische Management der im Folgenden dargestellten Komplikationen in der postiktalen Phase. Auch diejenigen Patienten, die das initiale Blutungsereignis überlebt haben, müssen noch für die ersten Wochen bis Monate über das Ereignis hinaus als lebensgefährlich

erkrankt angesehen werden.

1.4.2.1.1 Rezidivblutung

Das größte Risiko geht dabei von frühen Rezidivblutungen aus einem unbehandelten Aneurysma aus, die häufig gravierendere Auswirkungen haben als die initiale Blutung. Das Risiko hierfür ist mit 7% in den ersten 24 Stunden nach akuter SAB am größten (Naidech et al., 2005). Das kumulative Risiko für Nachblutungen beträgt in den ersten zwei Wochen bis zu 20% (Forsting et al., 2004; Greenberg, 1997). Zwar nimmt die Wahrscheinlichkeit eines solchen Ereignisses mit zunehmendem zeitlichem Abstand wieder ab auf ein Blutungsrisiko von 1–2% pro Tag, jedoch haben nach Ablauf eines halben Jahres im Anschluss an eine SAB und ausbleibender, definitiver Behandlung bis zu 50% der Patienten erneut geblutet und 50% der Betroffenen sind an dieser Blutung verstorben (Forsting et al., 2004). Ursächlich werden Fluktuationen des intrakraniellen arteriellen Blutdrucks zur Erhaltung des zerebralen Blutflusses, eine reaktiv erhöhte Fibrinolyse und erniedrigte Serumkonzentrationen für Gerinnungsfaktoren diskutiert (Kaptain et al., 2000). Schließlich gleicht sich das Rupturrisiko von ca. 3% pro Jahr in etwa wieder dem eines asymptomatischen Aneurysmas an (Forsting et al., 2004).

1.4.2.1.2 Symptomatischer Vasospasmus

Oftmals wird der klinische Verlauf durch einen Spasmus der intrakraniellen Gefäße erschwert. Dieser symptomatische Vasospasmus tritt selten vor dem dritten Tag auf, hat sein Maximum am 6.-8. Tag und ist danach rückläufig. Dabei besteht die Gefahr zusätzlicher neurologischer Defizite (DIND - delayed ischemic neurological deficit) bis hin zu Hirninfarkten mit potentiell tödlichem Verlauf (Greenberg, 1997). Der Mechanismus, der zur Auslösung von Vasospasmen führt, ist nicht gänzlich geklärt. Offensichtlich spielen aber Blutkomponenten wie Eisen oder Oxyhämoglobin im Liquor cerebrospinalis eine Rolle. Diese Stoffe scheinen die Synthese vasodilatatorisch wirksamer Mediatoren, oder die Ausschüttung vasokonstriktorisch wirksamer Prostaglandine wie Thromboxan-A₂ zu beeinflussen. Diese Theorie wird bestärkt durch die beobachtete Korrelation zwischen der Lokalisation der Blutkoagel im Liquorraum und dem Auftreten von Spasmen in benachbarten Gefäßabschnitten (Brouwers et al., 1993). Auch die Blutmenge im Subarachnoidalraum scheint die Schwere der Spasmen mitzubestimmen. Bei frühzeitiger chirurgischer Ausräumung der Blutung ist der Vasospasmus weniger stark ausgeprägt. Auch ein über die Nervi vasorum vermittelter erhöhter vasokonstriktorischer Tonus (Denervations-Hypersensitivität) wird diskutiert. Ein symptomatischer Vasospasmus tritt bei

35% der Patienten nach SAB auf (Wilkins, 1985), angiografisch oder dopplersonografisch lassen sich Gefäßengstellungen in 30-70% nachweisen. Vermehrt betroffen sind junge Frauen. 7% der Betroffenen sterben an den Folgen der Gefäßeinengungen und weitere 7% tragen bleibende Behinderungen davon (Greenberg, 1997). Zur Behandlung des Vasospasmus ist mit guter Evidenz die hypertensive hypervolämische Hämodilution, Triple-H-Therapie, geeignet. Sie hat zum Ziel, die gestörte Durchblutung des geschädigten Hirngewebes mittels eines hohen inneren Gefäßdurchsatzes zu verbessern. Dazu wird der Fluss (Hypervolämie) sowie der innere Druck der Gefäße erhöht (Hypertonie) und die Viskosität des Blutes durch Verminderung des Erythrozytenvolumens (Hämodilution) erniedrigt. Das Verfahren erfordert strengste intensivmedizinische Überwachung, um eine Überwässerung des Organismus mit Auswirkungen auf den Gasaustausch (Atmung und Lungenfunktion) und das Kreislaufsystem in vertretbaren Grenzen zu halten. Der Ausgleich von Elektrolyten (insbesondere von Magnesium), Säure-Basen-Haushalt, Glukosestoffwechsel und die Sicherstellung von Normoxämie, Normothermie, sowie eine konsequente Sepsistherapie scheinen nach diversen Untersuchungen wichtige Aspekte der Prophylaxe bzw. Therapie von Vasospasmen zu sein. Die hochdosierte Gabe von Magnesiumsulfat ist Gegenstand aktueller Untersuchungen und konnte eine z.T. signifikante Reduktion von zerebralen ischämischen Ereignissen nachweisen (Westermaier et al., 2010; Wong et al., 2010). Eine validierte medikamentöse Vasospasmenprophylaxe besteht in der Gabe des Kalziumkanalantagonisten Nimodipin, wobei eher neuroprotektive als vaskuläre Effekte bedeutsam zu sein scheinen (Allen et al., 1983). Vorläufige Studienergebnisse zu Substanzen wie Ebselen, Nitroglyzerin und Statinen stimmen optimistisch, sind aber Gegenstand weiterer Untersuchungen. Die Ergebnisse der Conscious-1 Studie (Clazosentan to Overcome Neurological iSChemia and Infarct OccUrring after Subarachnoid hemorrhage, Endothelin-A Rezeptor-Antagonist) zeigten eine signifikante Reduktion der Morbidität und Mortalität (Macdonald et al., 2008; Vajkoczy et al., 2005). Als interventionelle Option bei Vasospasmus hat sich die Ballonangioplastie verbreitet, z. T. kombiniert mit der Verabreichung von Vasodilatoren wie Papaverin oder Verapamil. Der erweiternde Effekt auf das spastische Gefäß konnte gezeigt werden. Retrospektive Analysen, Fallserien und Einzelberichte legen Vorteile für die Patienten nahe, eine randomisierte, prospektive Studie zum klinischen Outcome existiert jedoch nicht (Bösel, 2009).

1.4.2.1.3 Hydrozephalus

30-40% der Patienten entwickeln einen akuten Hydrozephalus obstructivus, meist infolge einer

Blockade des Ventrikelsystems durch ein intraventrikuläres Blutkoagel. Bei 10-15% kommt es nach einer gewissen Latenz durch Vernarbung oder Verklebung der arachnoidalen Pacchioni-Granulationen zu einem Hydrocephalus malresorptivus (Kaptain et al., 2000).

1.4.2.1.4 Zerebrale Anfälle

Anfälle oder anfallähnliche Phänomene treten bei ca. 5–20% der SAB-Patienten in der Frühphase der Erkrankung auf, konvulsive Spätanfälle werden mit einer Häufigkeit von etwas über 5% angegeben, die Auswirkung auf das Outcome ist unklar. In einer Studie an SAB-Patienten mit kontinuierlicher EEG-Ableitung wird berichtet, dass ca. 20% der soporösen oder komatösen Patienten nach etwa 3 Wochen nichtkonvulsive Anfälle hatten, all diese Patienten erhielten prophylaktisch Antikonvulsiva und alle verstarben (Dennis et al., 2002). Der Wert einer prophylaktischen antikonvulsiven Behandlung in Bezug auf das Outcome konnte bisher durch Studien nicht eindeutig belegt werden (Bösel, 2009).

1.4.2.1.5 Zerebrales Salzverlustsyndrom

Bis zu 30% der Patienten mit SAB nach Aneurysmaruptur bilden eine Hyponatriämie und Hypovolämie aus, die in ihrer Kombination als zerebrales Salzverlustsyndrom bezeichnet und zirkulierenden natriuretischen Faktoren (BNP, brain natriuretic peptid) zugeordnet werden. Gerade bei klinisch schwer betroffenen SAB-Patienten mit Aneurysma der A. communicans anterior scheint diese Hyponatriämie ein Prädiktor für schlechtes Outcome zu sein (Qureshi et al., 2002). Vermutlich gibt es einen Zusammenhang zwischen exzessiver Natriurese und Volumenkontraktion. Eine Hypervolämietherapie hat sich in mehreren unkontrollierten Studien als hilfreich erweisen. Von 2 randomisierten, kontrollierten Studien zum Effekt von Fludrokortison hat eine bewiesen, dass die Natriumbilanz verbessert wird, aber Hyponatriämie oder Hypovolämie nicht beeinflusst werden (Hasan et al., 1989). In der anderen Studie zeigte sich, dass der Bedarf an Flüssigkeit reduziert werden kann und sich Natriumspiegel stabilisieren (Mori et al., 1999). Neuere Studien legen nahe, dass auch 3%-NaCl-Lösungen oder 5%-Albumin-Lösungen vorteilhaft einsetzbar sein könnten (Bösel, 2009).

1.5 Bildgebung

1.5.1 Notfalldiagnostik der aneurysmatischen SAB mit der Computertomografie

Das Versäumnis, eine SAB zu erkennen zieht ein 4fach erhöhtes Risiko von Tod oder

Behinderung nach sich. Somit ist die wichtigste diagnostische Maßnahme bei Verdacht auf aneurysmatische SAB die rasche Durchführung einer nativen cranialen Computertomografie (CCT), die eine SAB mit einer Sensitivität von über 98% in den ersten 12 Stunden und von 93% in den ersten 24 Stunden nachweisen kann (Sames et al., 1996). Eine anschließende Mehrzeilen-CT-Angiografie (MZCTA) weist mit einer Sensitivität von über 95% Aneurysmen >5 mm Durchmesser und von über 64% Aneurysmen <5 mm nach (Hope et al., 1996). Erfolgt sie mit multiplanaren 3D-Rekonstruktionen kann häufig schon die Blutungsquelle gezeigt werden und oftmals auch die Planung der endovaskulären Therapie erfolgen. Insbesondere bei Subarachnoidalblutungen mit zusätzlich raumfordernden Parenchymlutungen, die rasch operativ entlastet werden müssen, kann durch die Kombination aus CCT und CTA eine zügige und für den Operateur oft ausreichende Aneurysmaburteilung erfolgen (Dörfler et al., 2009). Ein unauffälliges CCT kann bei kleinen („minor leak“) oder Tage zurückliegenden Aneurysmablutungen vorkommen. Bei klinischem Verdacht muss dann eine Lumbalpunktion erfolgen. Ein wasserklarer, unauffälliger Liquor schließt eine SAB innerhalb der letzten 2-3 Wochen aus (Edlow et al., 2000). Bei blutigem Liquor sollte differentialdiagnostisch ein artifiziell blutiger Liquor in Betracht gezogen werden, der auch durch die neurologische „Drei-Gläser-Probe“ nicht sicher ausgeschlossen werden kann. Sicherer als der direkte Blutnachweis, aber auch nicht spezifisch für die SAB, ist eine xanthochrome Verfärbung des Liquors durch Blutabbauprodukte. Die Xanthochromie entsteht innerhalb von wenigen Stunden und ist für bis zu 2 Wochen nach der SAB nachweisbar. Ferritin und Siderophagen im Liquor können eine SAB auch noch nach 3-4 Wochen nachweisen, es gibt jedoch auch hierbei falsch-negative Befunde (Page et al., 1994).

1.5.2 Nachweismethoden rupturierter Aneurysmen

1.5.2.1 Nichtinvasiv

1.5.2.1.1 Notfalldiagnostik mittels CTA

Seit den ersten Publikationen über die Anwendung der intrakraniellen CTA zur Aneurysmasuche nach SAB hat diese Technik rasch an Bedeutung gewonnen. Die diagnostische Genauigkeit der Einzeilen-CTA pro Aneurysma wurde mit 89% angegeben (White et al., 2000), wobei die Nachweisrate erwartungsgemäß vom Durchmesser des Aneurysmas abhängt. Mit der Einführung der Mehrzeilen-CTA wurden bestehende Limitationen überwunden, da hierdurch schnellere Akquisitionen von dünnere Datensätzen bei dennoch größerer Ausdehnung in z-Richtung möglich wurden, was sich auch in erhöhten Nachweisraten intrakranieller Aneurysmen

niederschlägt. Dabei bewegen sich Sensitivität, Spezifität, pos. und neg. Prädiktion der 16-Zeilen-CTA um 98%, 100%, 100% und 96% und unterschieden sich damit nicht wesentlich von denen der DSA (Papke et al., 2007). Teilweise ergänzen sich CTA und DSA zu einer insgesamt verbesserten diagnostischen Sicherheit, insbesondere bei Befunden, die in einer der Untersuchungsmethoden unsicher sind. Die CTA wiederum erlaubt im Vergleich zur nativen CT die deutlich genauere Beurteilung des extra- und intrakraniellen Gefäßbefundes und ist ohne großen zusätzlichen Zeitaufwand durchführbar (Forsting, 2005). Im Vergleich zur MRA hat sie den Vorteil, weniger anfällig für Flussartefakte zu sein (Dörfler et al., 2006b). Mit der CTA können durch Rekonstruktion von Bildern kontrastmittelgestützter Dünnschicht-CTs innerhalb von Minuten dreidimensionale Darstellungen der Hirngefäße erstellt werden. Die Sensitivität der Darstellung zerebraler Aneurysmen bewegt sich zwischen 0.77-0.97, während eine Spezifität von 0.87-1.0 beschrieben wird. Wenn es um die Darstellung von kleinen Aneurysmen (<3 mm) geht, verringert sich die Sensitivität beträchtlich auf 0.4-0.91 (Dammert et al., 2004). Der große Vorteil der CT-Angiografie aber ist die Option, sie in unmittelbarem Anschluss an die CT-Untersuchung durchzuführen. Fusiforme und sakkuläre Aneurysmen können bereits ab einer Größe von 2 mm im Mehrzeilen-CT dargestellt werden (Chen et al., 2008). Mit modernen CT-Geräten sind zusätzlich in einem Teil der Fälle sogar Kaliberschwankungen bei einer Vaskulitis erkennbar, wobei bei dieser Fragestellung der Goldstandard mit hoher Nachweisgenauigkeit die Katheterangiografie in Technik der digitalen Subtraktionsangiografie bleibt.

1.5.2.1.2 Nachbehandlung/Screening mittels MRA

In den letzten Jahren haben sich in der neuroradiologischen Diagnostik aufgrund der technischen Entwicklung deutliche Verbesserungen ergeben. CTA und MRA sind hierbei nichtinvasive Verfahren und mit Einführung der kontrastmittelverstärkten, dreidimensionalen MRA sind die Möglichkeiten der Gefäßdarstellung noch einmal erweitert worden. Vor allem die hohe Bildqualität, das große Untersuchungsfeld und die kurzen Untersuchungszeiten machen diese Methode attraktiv. Die Technik basiert auf einer selektiven Kontrastierung des arteriellen Gefäßsystems im Verbund mit dreidimensionaler Bildgebung. Karotisstenosen, intrakranielle Stenosen oder Aneurysmen lassen sich mit der MRA bei guter technischer Durchführung bereits ab einer Größe von 3mm erkennen (White et al., 2001). In verschiedenen Studien lag die Sensitivität der 3D-TOF-MRA im Nachweis von Aneurysmen >3 mm zwischen 74% und 98% (Bosmans et al., 1995; Chung et al., 1999; White et al., 2003). In einem Vergleich zwischen Kontrastmittelgestützter MRA und 3D-TOF-MRA bei 23 Aneurysmen betrug die Sensitivität der

kontrastmittelgestützten MRA 100%, die der 3D-TOF-MRA 96%, der Unterschied war aber aufgrund der geringen Anzahl der untersuchten Aneurysmen statistisch nicht signifikant (Metens et al., 2000). Wenn ein intrakranielles Aneurysma mittels 3D-TOF-MRA nachgewiesen wurde, ist jedoch zu beachten, dass diese Technik zu einer genauen Darstellung der Aneurysmamorphologie und damit zur Therapieplanung nur eingeschränkt geeignet ist. So können aufgrund des flussabhängigen Kontrasts in der 3D-TOF-MRA langsam und/oder turbulent durchströmte Aneurysmaanteile dem Nachweis entgehen und einen falschen Eindruck von der Aneurysmamorphologie vermitteln. Wenn also ein intrakranielles Aneurysma zur Therapieplanung nichtinvasiv dargestellt werden soll, sollte dies ergänzend mit einer kontrastmittelgestützten MRA oder CTA erfolgen, wenn auch mit diesen Techniken die Darstellung der Aneurysmamorphologie ggf. weniger exakt erfolgt, als durch die DSA (Papke et al., 2010). In der folgenden Übersicht sind die Vor- und Nachteile der MRT gegenüber der CT aufgelistet (Dörfler et al., 2006b):

Vorteile:

- Keine Exposition durch Röntgenstrahlen
- Beliebige Schnittführung ohne Umlagerung des Patienten
- Besserer Weichteilkontrast bei der MRT
- Geringere Nebenwirkungsrate der MRT-Kontrastmittel
- Fehlende Überlagerung durch Knochenartefakte (hintere Schädelgrube, Sella turcica)

Nachteile:

- Größere Anfälligkeit gegenüber Patientenbewegungen
- Höhere Kosten
- Kontraindikationen für bestimmte Patientengruppen
- Schlechtere Überwachbarkeit (besonders intensivpflichtige oder akut erkrankte Patienten)
- Probleme bei Patienten mit Platzangst (Klaustrophobie)

Die MRA ist aber die Methode der Wahl zum nichtinvasiven Screening bei Personen, die eine erhöhte Inzidenz für ein zerebrales Aneurysma aufweisen. Ebenso in der wichtigen Nachsorge der endovaskulär behandelten, zumeist gecoilten Aneurysmen findet sie ihren festen Platz. Die für die endovaskuläre Aneurysmathherapie verwendeten Materialien (Platinspiralen, Stents, Flüssigemboliate) sind alle MR-kompatibel (Saatci et al., 2003). Die bisher verfügbaren Studien zur MRA nach Coiling berichten eine hohe Sensitivität (80–97%) und Spezifität (94–100%) zum Nachweis von Restfluss im Aneurysma (Dörfler et al., 2006a). Voraussetzung hierfür sind sehr hoch auflösende Sequenzen und eine effektive Schichtdicke von <1 mm.

1.5.2.2 Invasiv mittels zerebraler Angiografie

Als Pionier der zerebralen Angiografie gilt der Portugiese Egas Moniz (1874–1955), der 1927 die erste Karotisangiografie durchführte. Die Rolle der Angiografie hat sich besonders durch die Einführung der Schnittbildverfahren in den letzten Jahren deutlich gewandelt. Wurde sie früher eingesetzt, um nahezu jede intrakranielle Pathologie zu klären, dient sie heute als diagnostische Angiografie nur noch für wenige Fragestellungen. Insgesamt ist die Anzahl der Indikationen für eine diagnostische Angiografie in den letzten Jahrzehnten erheblich zurückgegangen (Dörfler et al., 2006b). Sie ist indiziert bei:

- Verdacht auf Subarachnoidalblutung
- Gefäßmissbildungen (AVM, durale AV-Fisteln)
- spezielle Arteriopathien (fibromuskuläre Dysplasie, Arteriitis)

Stenosen oder Verschlüsse der extra- und intrakraniellen Gefäße und Sinusvenenthrombosen lassen sich in den meisten Fällen mit nichtinvasiven Methoden (MR- und CT-Angiografie, MRA und CTA) nachweisen. Methode der Wahl bei Dissektionen ist die MRT/MRA. Dennoch kann in Ausnahmefällen (z.B. bei Verdacht auf eine Pseudookklusion oder bei diskrepanten Befunden in der CTA/MRA) eine diagnostische Katheterangiografie indiziert sein. Gleichzeitig ist aber durch zunehmende Miniaturisierung der Kathetermaterialien die Anzahl der endovaskulären Eingriffe deutlich angestiegen (Dörfler et al., 2006b). Hier findet zunehmend der therapeutische Einsatz der Angiografiertechnik statt. Bei dieser sind detaillierte Aussagen über Form, Lage, Kollateralversorgung und vaskuläre Anatomie, sowie möglichen Vasospasmus möglich. Es stehen einer hohen räumlichen Auflösung jedoch die Risiken der Invasivität wie Infektion und Nachblutung mit Hämatombildung im Punktionsbereich gegenüber. Gefährlich ist für den Patienten insbesondere eine Plaqueablösung durch den Katheter, welche zu einem Hirngefäßverschluss führen kann. Weiterhin kann eine mögliche Aneurysmabildung im Bereich der Punktionsstelle, Fehlpunktion von Nerven und arteriovenöse Fistelbildung als Komplikation auftreten. Durch die Kontrastmittelinjektion besteht die Gefahr einer Reruptur des Aneurysmas (Inagawa et al., 1987; Yuguang et al., 2003) aber natürlich auch die Möglichkeit einer Kontrastmittelallergie mit anaphylaktischem Schock (Aoyagi et al., 1989). Die amnestische Episode nach einer Angiografie kommt vermutlich über einen temporären Vasospasmus zustande. Die Komplikationsrate bei zerebralen Angiografien hängt ab von der Erfahrung des Untersuchers, der Sondierungstechnik und der Katheterwahl. Flüchtige neurologische Ausfälle treten bei etwa 1% der Patienten auf, bleibende neurologische Ausfälle lediglich bei 0.2%. Die Mortalität liegt sicher deutlich unter 0.1% (Dörfler et al., 2006b). In der meist jüngeren

Aneurysma-Patientengruppe sind die Komplikationsraten temporärer und permanenter Morbidität noch geringer (Risiko von 0.39% temporärer und 0.04% bleibender Morbidität) (Ringer et al., 2008). Problematisch sind thrombosierte oder teilthrombosierte Aneurysmen in der Erfassung. In Vorbereitung der Aneurysmabehandlung ist ein klares Verständnis der umgebenden Strukturen erforderlich. Wegen des möglichen Auftretens multipler Aneurysmen mit einer Inzidenz von 5-33% (Kassell et al., 1990a) wird in jedem Fall eine Vier-Gefäß-Angiografie empfohlen (zerebrale Panangiografie). Wird kein Aneurysma gefunden, sollten auch alle duralen Gefäße (A. carotis externa beidseits) und die das Halsmark versorgenden Gefäße angiografisch dargestellt werden, denn es können auch arteriovenöse Fisteln, sowie zervikale arteriovenöse Malformationen (AVM) vorliegen.

In der Neuroangiografie finden zunehmend Angiographiesysteme mit Flachbilddetektoren (FD) Anwendung (Heran et al., 2006; Kalender et al., 2007; Richter et al., 2007). Insbesondere als C-Bogen-gestützte Rotationsangiografie erlauben diese Flachdetektorsysteme eine schnelle Akquisition von Volumendaten mit der Möglichkeit der sekundären Rekonstruktion CT-ähnlicher Schnittbilder in hoher Kontrastauflösung unmittelbar im Angiografieraum. Als „angiografisches CT“ profitieren neben der diagnostischen Anwendung vor allem interventionelle Behandlungen wie Stentimplantationen oder Aneurysmaembolisationen von den Vorteilen der FD-Technologie (Engelhorn et al., 2008; Richter et al., 2007). Prozedurale Komplikationen wie Einblutungen können falls erforderlich unmittelbar im Angiografieraum ohne Zeitverlust durch Umlagern oder Patiententransport dargestellt werden, wodurch das Komplikationsmanagement deutlich verbessert wird (Doelken et al., 2008). Bei Stentimplantationen sind Stents und Coils insbesondere in schädelbasisnahen Abschnitten direkt darstellbar (Dörfler et al., 2009).

1.6 Therapie intrakranieller Aneurysmen

Die Notwendigkeit zur Behandlung zerebraler Aneurysmen ergibt sich aus der potentiellen Rupturgefahr, wobei die für die Aneurysmaruptur typische Subarachnoidalblutung eine schwere, lebensbedrohliche Gehirnblutung darstellt (Hunt et al., 1968; Jennett et al., 1975). Für intrakranielle Aneurysmen stehen diverse Behandlungstechniken zur Verfügung. Dabei kann man zwischen rekonstruktiven und dekonstruktiven Verfahren unterscheiden (Gruber et al., 2007):

Rekonstruktive Verfahren:

- Mikrochirurgisches Clipping

- Coil-Embolisation, ggf. mit „Neckbridging devices“

Dekonstruktive Verfahren:

- Therapeutischer Gefäßverschluss (PAO, „Parent artery occlusion“)
- PAO unter Bypass-Schutz
- „Flow modification“-Techniken

Rekonstruktive Therapieverfahren ermöglichen den Verschluss eines Aneurysmas unter Erhalt des aneurysmatragenden Gefäßes bei anatomisch korrekter Rekonstruktion dieses Gefäßes in Niveau des Aneurysmahalses. Der Aneurysmaverschluss kann dabei nach, in der Regel transfemoralem, Mikrokatheterzugang durch endosakuläre Embolisation erfolgen oder nach Kraniotomie durch mikrochirurgisches Clipping. Die Embolisation wird fast ausschließlich durch Einbringen thrombogener Spiralen, sogenannter Coils, durchgeführt, wobei sich die verwendeten Coils in Form und Oberflächenbeschaffenheit zum Teil wesentlich voneinander unterscheiden. Die Coils können im Fall anatomisch geeigneter Aneurysmen ohne weitere Hilfsmittel, oder wie im Falle breitbasiger, anatomisch ungünstig konfigurierter Aneurysmen, unter Zuhilfenahme sogenannter „Neckbridging devices“ (Ballons, Stents) im Aneurysma stabil verteilt und abgesetzt werden.

Dekonstruktive Therapieverfahren ermöglichen einen definitiven Aneurysmaverschluss durch gleichzeitigen Verschluss des aneurysmatragenden Gefäßes. Die verschiedenen Verfahren, d. h. therapeutischer Gefäßverschluss („Parent artery occlusion“, PAO) ohne Bypass-Schutz, therapeutischer Gefäßverschluss nach vorbereitender Bypassoperation und die sogenannten „Flow modification“-Techniken unterscheiden sich durch die verschiedenen Strategien zur Vermeidung ischämischer Parenchymschäden im arteriellen Gefäßterritorium distal des therapeutischen Gefäßverschlusses. Das durch verschiedene Therapieoptionen technisch Machbare muss den individuellen, klinischen und gefäßanatomischen Notwendigkeiten angepasst werden, um fallabhängig die optimale Therapiemodalität auswählen zu können (Gruber et al., 2007).

1.6.1 Rekonstruktive Techniken

1.6.1.1 Mikrochirurgie

Das chirurgische Clipping sakkulärer Aneurysmen stellt seit 1937 das therapeutische Standardverfahren dar, wobei über eine Kraniotomie das aneurysmatragende Gefäßsegment aufgesucht und der Hals des Aneurysmas mit einem Clip von definierter, ausreichender

Schlusskraft unter Erhalt des aneurysmatragenden Gefäßes verschlossen wird (Dandy, 1938). Es stehen eine Vielzahl temporärer und definitiver permanenter Clips unterschiedlicher Größe und Form zur Verfügung (**Abb. 2**), um eine optimale anatomische Rekonstruktion des Gefäßes zu ermöglichen.

Abb. 2: Mikrochirurgisches Clipping



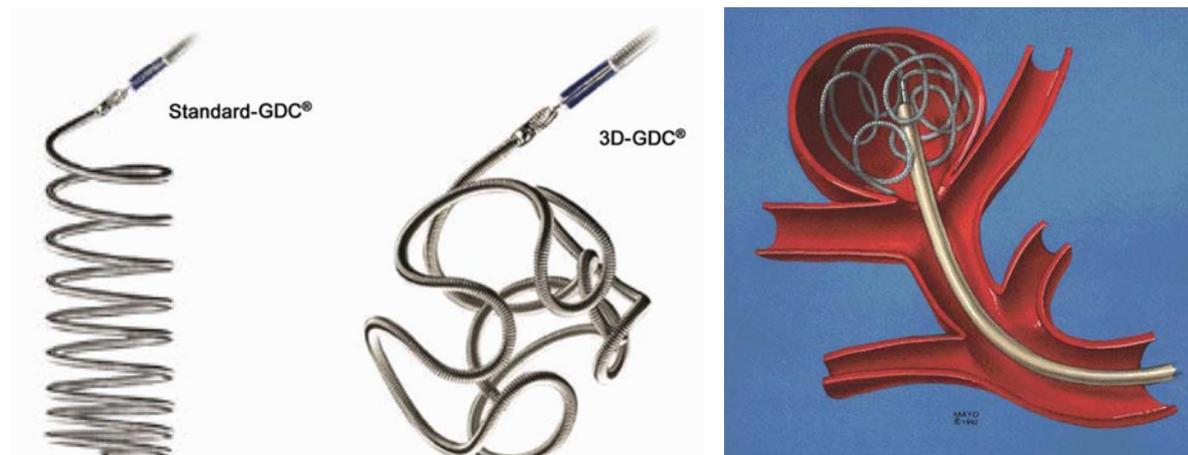
links: Clips in verschiedenen Ausführungen, heutzutage aus Titan gefertigt und damit auch im MRT einsetzbar (Ammerer, 2003), rechts: Schematische Darstellung eines in situ platzierten Clips. Durch mechanischen Verschluss des Aneurysmahalses werden nichtaneurysmatisch veränderte Gefäßwandabschnitte approximiert (Gruber et al., 2007)

An wesentlichen, über die vergangenen Jahrzehnte schrittweise implementierten Verbesserungen dieser Therapieform sind die Einführung der Mikrochirurgie, das intraoperative neurophysiologische Monitoring, neue Materialien und Designs der Aneurysmaclips, die Optimierung und gegebenenfalls Minimierung der neurochirurgischen Zugänge, die endoskopisch assistierte Präparation und die Fortschritte der neurochirurgischen Intensivmedizin zu nennen. Der o.g. Vasospasmus kann in vielen Fällen zu sekundären Hirnschäden durch regional kritische Minderperfusion führen und erhöht die mikrochirurgische Behandlungsmorbidität an den Tagen 4–12 nach Aneurysmaruptur. Aus diesen Gründen ist die mikrochirurgische Therapie in den meisten Fällen in der Akutphase, d. h. binnen 72 Stunden nach Subarachnoidalblutung, danach aber, von Ausnahmen abgesehen, erst nach Abklingen des zerebralen Vasospasmus wieder sicher möglich (Kassell et al., 1990a; Kassell et al., 1990b). Im Gegensatz dazu existiert in der rekonstruktiven endovaskulären Therapie rupturierter zerebraler Aneurysmen ein solches enges therapeutisches Fenster nicht, was auch einen wesentlichen Vorteil der endovaskulären Therapieform darstellt (Gruber et al., 2007).

1.6.1.2 Endovaskuläre Embolisation

Die endovaskuläre Therapie zerebraler Aneurysmen wurde durch die Entwicklung elektrolytisch absetzbarer Platinspiralen („Guglielmi Detachable Coils“, GDC) geboren (Guglielmi et al., 1991a; Guglielmi et al., 1991b). Die Idee, ein Aneurysma zu katheterisieren und durch einen angelegten Strom zu thrombosieren, hatte man schon in den frühen 1980iger Jahren (Guglielmi 2009). Heutzutage stehen diverse Größen und Formen von Coils zur Verfügung, wobei neben zweidimensionalen Standard-Coils auch Weiterentwicklungen mit dreidimensionaler Struktur eingesetzt werden (**Abb. 3**). Es entsteht ein korbartiges Konvolut aus adäquat ineinander verflochtenen Spiralen mit dem die Thrombenbildung akzentuiert wird. Dabei besteht das Ziel, bei möglichst hoher Packungsdichte, eine damit verbundene niedrige Rekanalisationsrate zu erzielen. Hierbei wird unter angiografischer Kontrolle über einen Führungskatheter ein Mikrokathetersystem koaxial bis in das zerebrale Gefäßbett und weiter bis in das Aneurysma vorgeführt.

Abb. 3: Schema vom Aufbau und intraaneurysmatischer Positionierung von Coils

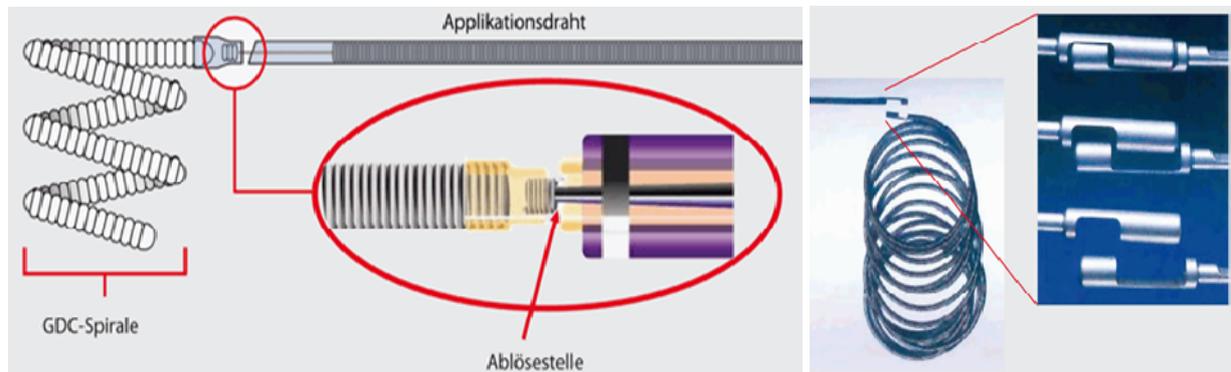


links: Durch den Mikrokatheter erfolgt die Positionierung und elektrolytische Ablösung im Aneurysma. Es werden verschiedene Größen und geometrische Varianten eingesetzt. © Boston Scientific Corporation, rechts: Das Einführen des Coils reduziert das Blutvolumen, führt zur intraaneurysmatischen Thrombosierung und damit zum Verschluss © Mayo Foundation for Medical Education and Research (MFMER)

Hat man den Coil in das Aneurysma eingebracht, erfolgt das Freisetzen durch mechanische (Schraub- oder Kupplungstechnik) oder elektrolytische (GDC) Ablösemechanismen (**Abb. 4**). Hierdurch wird ein besonders kontrolliertes Absetzen sowie ein eventueller Rückzug bei nicht zufriedenstellender Platzierung vor der endgültigen Ablösung gewährleistet. Dieser Fortschritt hat entscheidend zur Verbreitung dieser Technik beigetragen (Guglielmi et al., 1991a; Guglielmi et al., 1991b; Moret et al., 1996; Murayama et al., 1997; Murayama et al., 1999; Pandey et al., 2007; Richling, 2006; Vinuela et al., 1997). Nach Einbringung einer ausreichenden Anzahl an

Coils kommt es durch die intraaneurysmatische Blutflussverlangsamung schließlich zur Thrombosierung des Aneurysmas mit konsekutivem Verschluss, der abschließend angiografisch dokumentiert wird.

Abb. 4: Schematische Darstellung der Ablösestellen bei Coils



links: elektrolytische Ablösestelle beim GDC®-Coil, rechts: mechanisch ablösbare Embolisierungsspirale mit Kupplungsmechanismus (Landwehr et al., 2008)

Die grundsätzliche Einschätzung der Operabilität bzw. Embolisierbarkeit des Aneurysmas ohne Eingriffsmorbidität bleibt das fundamentale technische Auswahlkriterium zwischen den rekonstruktiven Therapieformen, d.h. mikrochirurgischem Clipping und endosakkulärer Coil-Embolisation. Die wesentliche Limitation der endovaskulären Therapie liegt somit in der Morphologie des zu behandelnden Aneurysmas, welche über die prinzipielle Embolisierbarkeit und die Langzeitstabilität des Aneurysmaverschlusses entscheidet. Die wesentlichen morphologischen Parameter des Aneurysmas sind hierbei das Größenverhältnis zwischen Hals und Fundus, d. h. die sogenannte Fundus/Hals-Ratio („dome-to-neck ratio“) ab. Per definitionem handelt es sich um ein weithalsiges Aneurysma, wenn dieser über 4 mm weit und die Fundus/Hals-Ratio ≤ 2 sind (Debrun et al., 1998; Fernandez et al., 1994). Da auch bei dichtester Füllung des Aneurysmas mit konventionellen Coils nicht mehr als 30–35 % des Volumens und der verbleibende Raum mit Thrombus bzw. später mit Granulationsgewebe ausgefüllt sind, ist diese Form des Aneurysmaverschlusses, im Vergleich zur mikrochirurgischen Clipping, in Einzelfällen weniger stabil, weshalb in den ersten Jahren nach endovaskulärer Therapie regelmäßige Kontrolluntersuchungen und im Bedarfsfall und in Abhängigkeit der Morphologie des Rest- bzw. Rezidivaneurysmas eine neuerliche Embolisierung oder eine mikrochirurgische Behandlung erforderlich sein können (Bavinzski et al., 1999; Gurian et al., 1995; Kwan et al., 1991; Manabe et al., 1998). Um dem Problem der unbefriedigenden Langzeitstabilität der endosakkulären Coil-Embolisation zerebraler Aneurysmen wirksam entgegenwirken zu können, wurden die Coilsysteme in mehrfacher Hinsicht weiterentwickelt.

Bereits früh nach Einführung des elektrolytisch absetzbaren Platin-Coils zeigte sich, dass die zur Verfügung stehenden Coilgrößen und -formen nicht ausreichend waren, weshalb Coils mit dreidimensionalem Shape (**Abb. 3**) und Coils unterschiedlichster Größe und Flexibilität (soft, ultrasoft u.ä.) entwickelt wurden. Nachdem so die Stabilität des Coilkonstruktes merklich verbessert werden konnte, wurde in einem zweiten Entwicklungsschritt der Versuch unternommen, die Stabilität des verbleibenden, nicht durch Coils ausgefüllten Aneurysmalumens zu erhöhen. Derzeit geht die Entwicklung in mehrere Richtungen, wobei nachfolgend die einzelnen Behandlungsphilosophien kurz erläutert werden.

1.6.1.2.1 Modifizierte Coilsysteme

1.6.1.2.1.1 Hydrocoils

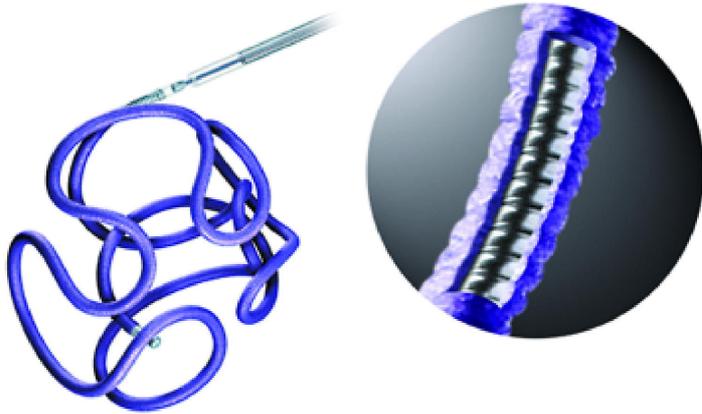
Hierbei handelt es sich im Allgemeinen um mit synthetischem Polyalkohol beschichtete Platincoils, die um das ca. 8-9 fache innerhalb von 6-8 Minuten aufquellen können, wenn sie mit Blut in Kontakt treten und durch Schwellung die verbliebenen Freiräume zwischen den Coilmaschen auffüllen. Hieraus resultiert bei höherem Füllungsvolumen durch eine festere Verankerung im Aneurysma und bei erhöhter Packungsdichte von bis zu 100% eine geringere Rekanalisationsrate. Erste klinische Studien zeigten jedoch, dass bis zu 3% der Patienten, welche mit Hydrocoils behandelt wurden, einen Hydrozephalus entwickelten (Berenstein et al., 2006; Cloft, 2006; Cloft, 2007; Deshaies et al., 2005; Gaba et al., 2006).

1.6.1.2.1.2 Bioaktive Coils

Durch Coil-Embolisation werden selten mehr als 25–30% des Aneurysmalumens initial mit Coils aufgefüllt (Reul et al., 1997), der überwiegende Anteil wird durch Stagnationsthrumbose und später Narbengewebe verschlossen. Die Stabilität des endovaskulären Aneurysmaverschlusses hängt damit sowohl von der mechanischen Festigkeit der platzierten Coils als auch von der Beschaffenheit des intraaneurysmal sekundär gebildeten Gewebes ab (Bavinzski et al., 1999; Kwan et al., 1991; Manabe et al., 1998; Mericle et al., 1998). Nach Einbringung erfolgt durch Retraktion als zusätzlicher positiver Effekt eine Volumenverkleinerung, was bei großen Aneurysmen zu einer Verringerung des Masseneffektes führt (Murayama et al., 2001). Es existieren verschiedene Arten von bioaktiven Coils (**Abb. 5**) z.B.: Matrixcoils, welche mit Extrazellulärmatrix beschichtet sind oder mit Cytokinen, Wachstumshormonen oder Fibroblasten (Abruzzo et al., 2007), mit Cerecyte® (Micrus, San Jose, USA) (Bendszus et al., 2006) bzw. monoklonalen antiadenoviralen Antikörpern, welche

kovalent zur Replikationshemmung an die kollagenbeschichtete Oberfläche gebunden sind (Abrahams et al., 2002).

Abb.5, links: 3D-Formgebung einer Matrix detachable coil, rechts: Detailansicht des beschichteten Platindrahtes (Murayama et al., 2006)

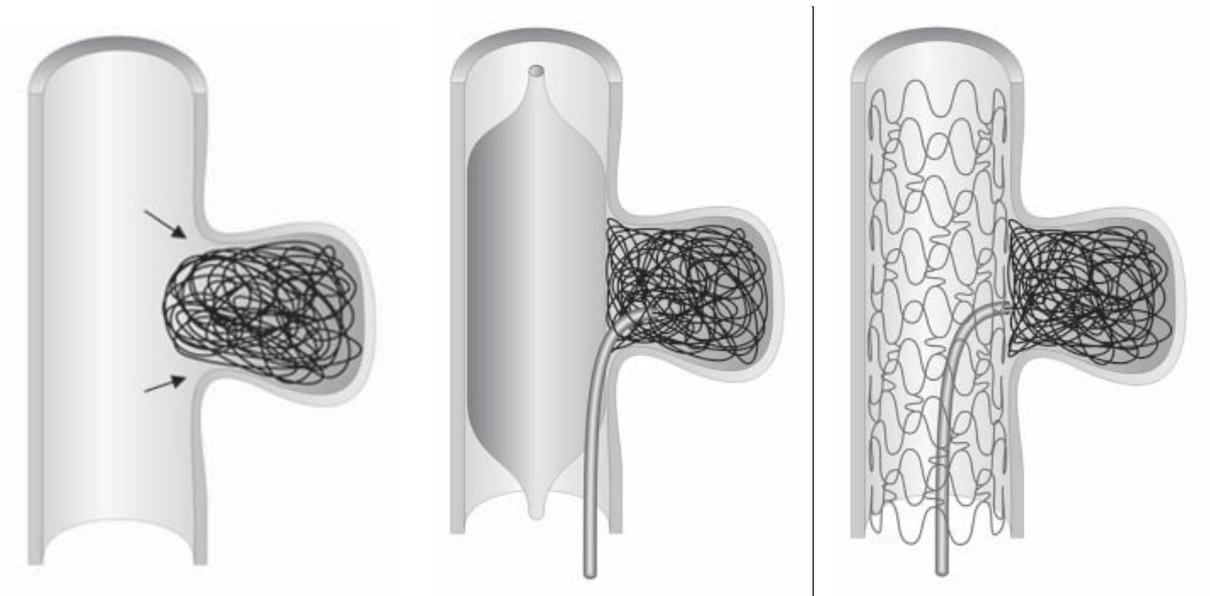


Coils dieser Bauart versuchen also den Nachteil ungenügender Stabilität durch besondere Eigenschaften zu kompensieren. Sie besitzen ein eigenes Coating, welches eine heftigere Fremdkörperreaktion mit anschließender ausgeprägter Narbengewebsbildung induzieren soll. Über die biologisch aktive Beschichtung soll mit dem Gefäßendothel interagiert werden und eine Art kollagene Matrix am Aneurysmahals ausgebildet werden. Erste klinische Studien mit diesen Coils waren entgegen den hohen in sie gesetzten Erwartungen jedoch weniger erfolgversprechend (Katsaridis et al., 2006; Murayama et al., 2006; Taschner et al., 2005).

1.6.1.3 Coil-Embolisation, ggf. mit „Neckbridging devices“

Da die Weite des Aneurysmahalses wesentlichen Einfluss auf die endovaskuläre Behandelbarkeit und die Langzeitstabilität des Aneurysmaverschlusses hat, wurden in den vergangenen Jahren komplementäre Therapieformen entwickelt, um die sich aus der Weite des Aneurysmahalses ergebenden, mit technischen Schwierigkeiten verbundenen Probleme zu reduzieren. Eine wesentliche Entwicklung stellt dabei die Verwendung sogenannter „Neckbridging devices“ dar, welche temporär während der Coilapplikation oder permanent implantiert den weiten Aneurysmahals, d.h. das im Verhältnis zum Fundusquerschnitt große Halslumen, endovaskulär überbrücken und dadurch ein Zurückweichen der implantierten Coils in das tragende Gefäß verhindern (**Abb. 6**). Dadurch kann die endovaskuläre Therapie deutlich sicherer gemacht werden, in anderen Fällen kann die Packungsdichte der endosakkulär eingebrachten Coils entscheidend erhöht und damit die Langzeitstabilität optimiert werden (Gruber et al., 2007).

Abb. 6: Schematische Darstellung der Varianten bei der Coilembolisation



links: konventionelle Technik - Coilprolaps in das Trägergefäß, es verbleibt ein freier Winkel am Aneurysmaeingang (Pfeile), mitte: „Neckbridging devices“ ermöglichen komplexe Konfigurationen des Aneurysmahalses anatomisch korrekt unter Erhalt des aneurysmatragenden Gefäßes zu rekonstruieren: Remodeling-Technik - der Ballon schützt das Trägergefäß vor Prolabieren der Coils und ermöglicht durch Modellierung der Coils eine komplette Füllung auch des Aneurysmahalses. rechts: Coiling nach Stentapplikation - Modellierung der Coils mit permanentem Schutz des Trägergefäßes (Solymosi et al., 2005)

1.6.1.3.1 Ballon remodeling

Die Methode des Ballon remodelings stellt die bekannteste Form der Verwendung temporärer Neckbridging devices dar (**Abb. 6, mitte**) (Levy, 1997; Malek et al., 2000; Ross et al., 2006). Hierbei wird über einen femoralen Zugang durch einen Führungskatheter das aneurysmatragende Segment der Hirnarterie mit zwei Mikrokathetersystemen begangen. Das erste Kathetersystem ist der zur Aneurysmaembolisation verwendete Mikrokatheter, welcher in den Aneurysmafundus navigiert wird. Das zweite Mikrokathetersystem ist ein Mikrobalkonkatheter, welcher temporär über dem Aneurysmaeingang inflatiert werden kann. Die daraus resultierenden temporären Gefäßverschlusszeiten liegen im Bereich weniger Sekunden und sind damit auch in der Akutphase nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung akzeptabel. Der wesentliche Vorteil der Ballon remodeling Methode besteht darin, dass für das Überbrücken des Aneurysmahalses kein permanentes Implantat erforderlich ist. In der Akutphase nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung kann dies von entscheidender Bedeutung sein, da für die Verwendung anderer Neckbridging devices, d.h. Stents, eine doppelte thrombozytenaggregationshemmende Medikation erforderlich ist und dadurch die in der Akutphase nach Aneurysmaruptur erforderlichen Eingriffe, z.B. Hirnpunktionen zur Implantation von Hirndrucksonden oder externe Ventrikeldrainagen zur Therapie akuter

posthämorrhagischer Liquorzirkulationsstörungen, erschwert bzw. die Morbidität solcher Eingriffe deutlich erhöht würden. Auch bei Aneurysmen der Bifurkation, Basilarisspitze und bei gigantischen Aneurysmen ist diese Technik vielversprechend. Weitere Vorteile des Ballon assistierten Coilings sind: Kontrolle des Blutflusses im Trägergefäß, größere Stabilität des Mikrokatheters im Aneurysma, dichteres Packen mit Coils, besserer Abschluss am Aneurysmahals. Obwohl Komplikationen beschrieben sind, überwiegen die Vorteile (Ross et al., 2006). Wenn es zur intraprozeduralen Ruptur kommt, ist der Ballon ein effektives Werkzeug, die akute Krise zu managen.

1.6.1.3.2 Single und double Stent Remodeling

Beim Applikationsmechanismus der selbstexpandierenden Stents, die durch eine Schutzhülle oder -röhre auf dem Applikationskatheter fixiert sind, kommt dieser durch Zurückziehen der Schutzhülle oder Hinausschieben aus der Schutzröhre am Bestimmungsort zur Entfaltung. Diverse Typen von intrakraniellen Stents werden angeboten: Neurovaskuläre Stents (Boston Scientific/Target), Leo Stent (Balt), selbstextrahierende Nitinol Stents (Cordis Enterprise) und elektrolytisch ablösbare SOLO Stents. Neurovaskuläre Stents haben den Nachteil, dass sie, einmal entfaltet, nicht wieder zu entfernen sind und in gekrümmten Gefäßen ein Maschenprolaps erfolgen kann aufgrund ihrer offenen Zellenstruktur (Benndorf et al., 2006). In Versuchsreihen wurden dünnere, feinmaschigere Stents mit Vorteilen gegenüber gröberen getestet. Der Blutfluss ins Aneurysmalumen war messbar niedriger (Konishi et al., 2006). Breitbasige Aneurysmen an Bifurkationen können mit zwei y-förmig eingebrachten Stents, die in 2 Gefäßästen liegen, behandelt werden. So kann ein Coilprolaps ins Trägergefäß verhindert werden (Chow et al., 2004).

Mit der Entwicklung hochflexibler, selbstexpandierender intrakranieller Nitinolstentsysteme ist der Einsatz der stentgestützten Coil-Embolisation mit niedriger Morbidität möglich geworden (Benitez et al., 2004; Fiorella et al., 2004b; Fiorella et al., 2005; Fiorella et al., 2006a; Szikora et al., 1994; Turjman et al., 1994). Alle momentan verfügbaren Stentsysteme dienen ausschließlich als Neckbridging devices. Beschichtete Stents beinhalten in der Wand zusätzlich eine Membran, wodurch kein Blut durch die Stentmaschen fließen kann. Die Behandlung extraduraler Aneurysmen, z.B. intrakavernöser Riesenaneurysmen der A. carotis interna durch beschichtete Stents ist in Erprobung und dann mit vertretbarer Eingriffsmorbidität möglich (Saatci et al., 2004). Die derzeit verwendeten induralen Stents stellen sogenannte nonocclusive devices dar, d.h. nach Stentimplantation ist die endovaskuläre Behandlung des Aneurysmas durch Coil-

Embolisation, in selber Sitzung mit der Stentimplantation oder im Intervall von mehreren Wochen, weiterhin notwendig (**Abb. 6, rechts**). In seltenen Fällen wurde die Spontanthrombose überstenteter Aneurysmen beobachtet, weshalb ein abwartendes, mehrzeitiges Vorgehen gerechtfertigt erscheint. Für die intrazerebrale Stentimplantation ist eine thrombozytenaggregationshemmende Prä- und anschließende einjährige Dauermedikation erforderlich, wodurch der Einsatz dieser Methode in der Akutphase nach Aneurysmaruptur bzw. perioperativ problematisch ist. Die Entwicklung heparingecoateter Stentsysteme, wodurch laut Herstellerangaben bis zu 90% der gerinnungshemmenden Medikation eingespart werden könnte, ist vorgesehen, eine Anwendung ist in den kommenden Jahren allerdings unwahrscheinlich (Gruber et al., 2007). Zusammenfassend kann gesagt werden, dass wesentliche Vorteile der endovaskulären Therapieoption bestehen, d. h. minimale Invasivität der Behandlung bei kritisch kranken Patienten in der Akutphase nach Aneurysmaruptur (Weir et al., 2003) und bei Patienten mit schwerer allgemeiner Begleitmorbidität (Cai et al., 2005), prinzipielle Einsetzbarkeit auch in der Phase des zerebralen Vasospasmus und möglicher gleichzeitiger endovaskulärer Therapie des Vasospasmus durch i.a.-Papaverinapplikation (Kassell et al., 1992) oder Angioplastie (Higashida et al., 1989). Durch die stetige Weiterentwicklung und Verbesserung der endovaskulären Materialien bzw. Etablierung neuer Verfahren wurden Aneurysmen embolisierbar, welche noch vor Jahren als endovaskulär unbehandelbar eingestuft worden wären. Im speziellen ist durch die Einführung der Stenttechnologie eine endovaskuläre Rekonstruktion des Aneurysmahalses in vielen Fällen möglich geworden, welche davor ausschließlich chirurgisch möglich war (**vgl. Abb. 6**).

1.6.1.4 Vergleich der rekonstruktiven Techniken – die ISAT-Studie

Der Stellenwert der beiden rekonstruktiven Therapieformen, d. h. mikrochirurgische Clipping und endosakkuläre Coil-Embolisation (ohne Zuhilfenahme der „Neckbridging devices“) wurde im Rahmen einer internationalen multizentrischen Studie untersucht (International Subarachnoid Aneurysm Trial, ISAT) (Molyneux et al., 2002; Molyneux et al., 2005). Diese zeigte an 2143 randomisierten Patienten bei durch Aneurysmaruptur bedingter SAB ein im Vergleich zur Operation besseres klinisches Behandlungsergebnis (gemessen an der modified ranking scale, mRS) nach Aneurysmacoiling, so dass die Studie nach etwa $\frac{2}{3}$ der geplanten Studienzeit aus ethischen Gründen abgebrochen wurde. Nach einem Jahr waren 23.7% der endovaskulär behandelten Gruppe schwer behindert oder verstorben im Vergleich zu 30.6% der chirurgisch behandelten Patienten. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsmethoden war

signifikant. Das endovaskuläre Coiling war mit einer absoluten Verringerung des Risikos zu sterben oder bleibende Folgeschäden zu erleiden nach einem Jahr von 6.9% verbunden (entspricht einer relativen Risikoreduktion von 22.6%, $p < 0.001$) verglichen mit neurochirurgischem Clipping. Die periprozedurale Komplikationsrate lag niedriger, die Rezidivblutungsrate war in der endovaskulären Gruppe allerdings tendenziell höher als nach Aneurysmaoperation, wobei erneute Blutungen in beiden Kollektiven vorwiegend bei unvollständig behandelten Aneurysmen auftraten. Es zeigten also kurz- und mittelfristige Ergebnisse, unter Vernachlässigung einer möglichen, durch Reangiografie, Coil-Instabilität, Nachblutung und Nachbehandlung bedingten Folgemorbidität, für selektierte Populationen Vorteile für die endovaskuläre Therapieform. Die reliable Aussage der ISAT-Studie ist, dass rupturierte Aneurysmen, für welche chirurgische und endovaskuläre Therapie gleichermaßen möglich sind, präferentiell endovaskulär behandelt werden sollten. In einer aktuellen Nachuntersuchung zur ISAT Studie fand sich ein gering erhöhtes Risiko für Nachblutungen bei Coiling im Vergleich zum Clipping. Das 5 Jahres Risiko zu sterben war in der endovaskulär behandelten Gruppe signifikant niedriger (Molyneux et al., 2009). Suboptimale Ergebnisse mit durch Kompaktierung des Spiralpaketes bedingter Rekanalisation treten in erster Linie bei über 15 mm großen Aneurysmen und bei breitem, direkt in der Hauptströmungsrichtung gelegenen Aneurysmahals auf (wide necked). Immer sind Verlaufskontrollen nach Coiling zur Beurteilung der Stabilität erforderlich.

1.6.1.5 Therapieempfehlungen nichtrupturierter intrakranieller Aneurysmen – die ISUIA-Studie

Das optimale Management von Patienten mit nichtrupturierten intrakraniellen Aneurysmen wurde lange kontrovers diskutiert und wird im Folgenden kurz erörtert. Da die Patienten oft keine Krankheitssymptome zeigen, ist der Leitgedanke dabei die Frage nach dem Blutungsrisiko im einzelnen Fall. Da hierbei keine Pauschalaussage möglich ist, beschäftigte sich die Internationale Studie über Nichtrupturierte Intrakranielle Aneurysmen (ISUIA) (Wiebers et al., 1998; Wiebers et al., 2003) mit dieser Fragestellung (**Tabelle 3**). Es fand sich ein kumulatives Blutungsrisiko über 5 Jahre in Abhängigkeit von der Größe und Lokalisation der Aneurysmen.

Tab. 3: Kumulatives Blutungsrisiko von nichtrupturierten intrakraniellen Aneurysmen über 5 Jahre in Abhängigkeit von Größe und Lokalisation

Aneurysmagröße	< 7mm		7-12 mm	13-24mm	> 24 mm
Patientengruppe	ohne SAB	mit SAB			
Lokalisation					
ACI intrakavernös (n=210)	0	0	0	3.0%	6.4%
AcomA/ACM/ACI (n=1037)	0	1.5 %	2.6%	14.5%	40%
AcomP (n=445)	2.5%	3.4%	14.5%	18.4%	50%

Im ersten Teil der Studie wurde die kritische Aneurysmagröße mit 10 mm festgelegt, kleinere Aneurysmen hatten ein Rupturrisiko von 0.05% pro Jahr, allerdings nur, wenn keine positive SAB-Anamnese vorlag (Wiebers et al., 1998). Diese Studie wurde jedoch heftig kritisiert, insbesondere deshalb, weil die tagtägliche Erfahrung aller größeren Zentren zeigt, dass die große Mehrheit der rupturierten Aneurysmen kleiner als 10 mm ist. Im zweiten Teil der ISUIA-Studie kam man auch zu veränderten Resultaten: Die kritische Aneurysmagröße wurde jetzt auf 7 mm herabgesetzt. Da die geringe Größe jedoch, wie einige Studien zeigen, eine Blutung nicht ausschließt (Forget, Jr. et al., 2001; Suga et al., 2002), muss im individuellen Fall bei geeigneten Voraussetzungen (s.u.) eine Behandlung in die Überlegungen mit einbezogen werden. Es wurden weiterhin bestimmte Aneurysmalokalisationen definiert, die ebenfalls ein erhöhtes Rupturrisiko zeigten: Aneurysmen der hinteren Zirkulation und Aneurysmen an der Hinterwand der A. carotis interna am Ursprung der A. communicans posterior (Wiebers et al., 2003). Eine Risikoabwägung hat also nicht nur über die Größe zu erfolgen, sondern muss auch über die Beurteilung der Morphologie, Lokalisation und Symmetrie des Circulus arteriosus cerebri (Willisii) vorgenommen werden (Forsting et al., 2006).

Die Sektion „Vaskuläre Neurochirurgie der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie“ hat eine interdisziplinäre Arbeit veröffentlicht, die in Anlehnung an die American Heart Association eine Zusammenfassung der existierenden Daten vorgenommen und eine Empfehlung ausgesprochen hat (Raabe et al., 2002). Da die endovaskuläre Therapie wie o.g. mit einer niedrigen prozeduralen Morbidität und Mortalität behaftet ist, wird in vielen Therapiezentren bei asymptomatischen Aneurysmen der endovaskuläre Therapieweg, wenn anatomisch möglich, angeboten (Bederson et al., 2000; Johnston et al., 2001). Insgesamt wurden folgende Empfehlungen zur Behandlung inzidenteller Aneurysmen gegeben (Raabe et al., 2002), ohne sich damit für oder gegen eine bestimmte Form der Therapie zu entscheiden:

- Die Behandlung kleiner, nicht symptomatischer intrakavernöser Aneurysmen ist nicht indiziert. Diese Aneurysmen bluten aufgrund ihrer Lage im Allgemeinen nicht nach subarachnoidal. Über die Behandlung symptomatischer intrakavernöser Aneurysmen muss individuell entschieden werden. Die Therapie der Wahl ist meistens entweder die endovaskuläre Ausschaltung des Aneurysmas oder der endovaskuläre Gefäßverschluss. Behandlungsindikationen ergeben sich bei Auftreten einer Carotis-Sinus-cavernosus-Fistel, bei Störungen der Augenbewegungen und des Visus sowie bei konservativ nicht beherrschbaren Gesichtsschmerzen.
- Bei nichtrupturierten, aber symptomatischen intraduralen Aneurysmen jeder Größe sollte eine Behandlung empfohlen werden.
- Bei Patienten mit einem nichtrupturierten Aneurysma nach stattgehabter SAB aus einem anderen, bereits versorgten Aneurysma sollte eine Behandlung durchgeführt werden, wenn der klinische Zustand des Patienten es sinnvoll erscheinen lässt. Aneurysmen der Basilarisspitze weisen ein relativ höheres Blutungsrisiko auf. Bei einer Entscheidung zugunsten der Beobachtung müssen Kontrollen der Aneurysmagröße durchgeführt werden.
- In Anbetracht des offenbar geringeren Risikos einer Blutung aus asymptomatischen kleinen (kleiner als 7 mm) Aneurysmen bei Patienten ohne stattgehabte SAB aus einem anderen Aneurysma kann keine allgemeine Behandlungsempfehlung gegeben werden. Bei diesen Patienten sollten wiederholte Kontrollen, vorzugsweise per MRA oder CTA, durchgeführt werden. Bei Änderungen von Aneurysmagröße oder -konfiguration sollte eine Behandlung empfohlen werden. Eine Behandlung dieser Aneurysmen sollte jedoch immer bei jüngeren Patienten erwogen werden. Das gleiche gilt auch für Aneurysmen mit einer Größe zwischen 5 und 10 mm, für Aneurysmen mit Formation eines Tochttersackes, einer multilobulären Konfiguration, bei anderen hämodynamischen Merkmalen und bei Patienten mit familiärer Aneurysmaerkrankung.
- Asymptomatische Aneurysmen mit einer Größe von über 7mm rechtfertigen im besondere Maße eine Behandlung, bei der aber das Alter, der neurologische Zustand und der Allgemeinzustand des Patienten sowie die relativen Risiken der unterschiedlichen Verfahren berücksichtigt werden müssen.

1.6.1.6 Flüssigembolisate

Zwei Arten von intraarteriellen Flüssigembolisaten werden genutzt: polymerisierende (aushärtende) (Cognard et al., 1999; Teng et al., 1994) und präzipitierende (ausfällende) (Kinugasa et al., 1994b; Murayama et al., 2000; Nishi et al., 1996). Zu ersteren zählen das Cyanoacrylat, zu letzteren u.a. P-HEMA, CAP (Celluloseacetatpolymer) und Onyx® (Ethylen-Vinyl-Alkohol-Kopolymer, EVAL). Präzipitierende Flüssigembolisate, welche für die Embolisation von intrakraniellen Aneurysmen oder arteriovenösen Malformationen (AVM) genutzt werden, basieren auf Mixturen aus dem eigentlichen Polymer und einem organischen wasserlöslichen Lösungsmittel (Mandai et al., 1992; Murayama et al., 1998; Murayama et al., 2000; Struffert et al., 2008; Taki et al., 1990; Yang et al., 2001). Diese Mischung kann endovaskulär über einen Mikrokatheter in ein Aneurysma eingebracht werden, wobei das Lösungsmittel bei Kontakt mit Blut zügig in die Umgebung diffundiert und damit zum Aushärten des kohäsiven, aber nicht am Kathetermaterial adhäsiven Polymers von außen nach innen führt. Dieser Prozess vollzieht sich an der Oberfläche innerhalb von Sekunden, so dass es zur Bildung einer aushärtenden Polymeroberfläche bei noch weichem Kern kommt, ähnlich erkaltender Lava. Hierdurch kann sehr kontrolliert durch vorsichtige erneute Injektion bis zum Aufbrechen dieser Kruste ein beliebig großer Embolus an der Katheterspitze geformt werden. Vergleicht man die Eigenschaften der nichtadhäsiven Embolisate mit denen der adhäsiven, so lassen sich folgende Vorteile im Einsatz erkennen:

- niedrigeres Risiko für unbeabsichtigtes Verkleben des Mikrokatheters mit dem Embolisat
- Kostenersparnis bei wiederholten Applikationen durch den gleichen Mikrokatheter
- Größere Variationsbreite von Volumenrate und Totalvolumen während einer Injektion
- bei der Embolisation von AVMs weitere Permeation in die Zielstruktur

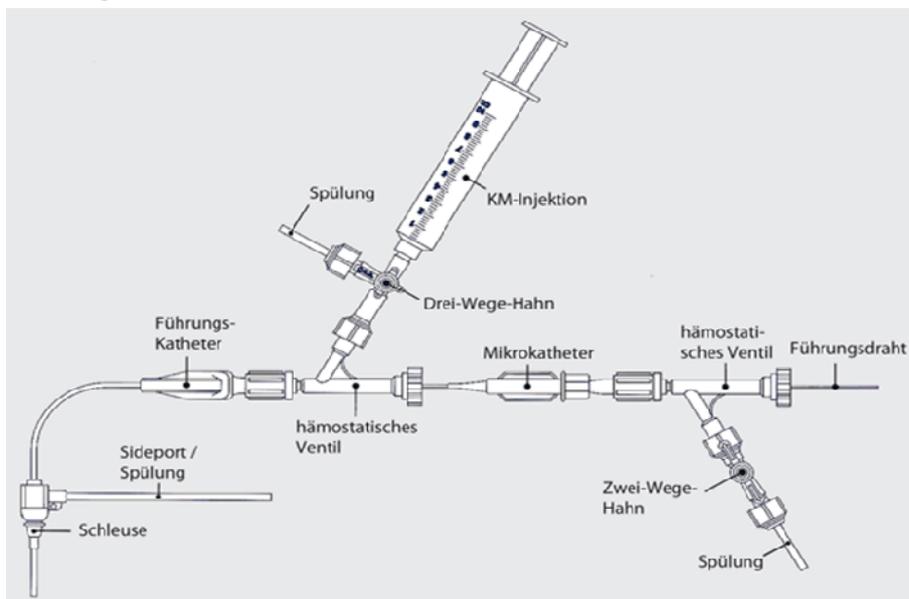
Ein ungünstiger Faktor bleibt allerdings der Einsatz von organischen Lösungsmitteln, welche zur Verflüssigung nötig sind und im Zielgebiet erst ausgewaschen werden.

Eine wachsende klinische Erfahrung liegt bei der Anwendung mit Onyx® HD-500 (ev3 Inc., Irvine, USA) vor. Flüssigembolisate wie Onyx® werden v.a. in der Therapie komplexer arteriovenöser Malformationen (Cognard et al., 2008; Katsaridis et al., 2008; Panagiotopoulos et al., 2009; Siekmann et al., 2005; van Rooij et al., 2007) sowie der palliativen Behandlung von Tumoren eingesetzt, besitzen jedoch auch beim Management von Blutungen eine Bedeutung. Ein sich stetig weiter entwickelnder Anwendungsbereich ist die Behandlung von intrakraniellen Aneurysmen (Piske et al., 2009; Simon et al., 2010; Struffert et al., 2008). Im Prinzip ist diese

Embolisation eine spezielle Form der Remodeling-Technik. Hier ist der Einsatz von Flüssigembolisaten bei der Behandlung von breitbasigen Aneurysmen (Fundus/Hals-Ratio ≤ 2) gegenüber dem Coiling mit GDCs von Vorteil, da sich das Material gut den unterschiedlich geformten Innenkonturen anpasst, eine glatte basisüberbrückende Oberfläche auf der luminal gelegenen Seite der Arterie schafft (unter Zuhilfenahme von Ballons/Stents) und hier gut den Überzug mit Endothel ermöglicht. Schließlich füllt der Ausguss das Aneurysma auch besser aus und kann sich nicht ins Lumen des Trägergefäßes vorwölben, wenn er ausgehärtet ist.

Technisch dabei zu beachten ist die Wahl des Sondierungskatheters, dessen Größe vom Durchmesser des Zielgefäßes abhängig ist. Mit 4F- bis 5F-Diagnostik-Kathetern sind bei unkritischem Gefäßverlauf Gefäße mit einem Durchmesser bis minimal etwa 1,5mm erreichbar. Bei geringerem Durchmesser des Zielgefäßes muss mit Mikrokathetern in Koaxialtechnik gearbeitet werden, hiermit sind Gefäße bis zu etwa 0,4mm erreichbar. Gerade beim Einsatz koaxialer Systeme (Führungskatheter plus Mikrokatheter oder Führungsschleuse plus Diagnostikkatheter) ist die Verwendung hämostatischer Ventile (z.B. Y-Konnektor, Touhy-Borst-Adapter mit Seitenzugang usw.) erforderlich, einerseits um ein Rückfließen des Blutes aus dem äußeren Katheter zu verhindern, andererseits um entlang des Innenkatheters Spülflüssigkeit, Kontrastmittel oder Medikamente applizieren zu können. Dabei ist auf ständige Luftfreiheit im System zu achten. Thrombenbildung im Führungskatheter muss durch geeignete Maßnahmen (Druckspülung, Heparinisierung usw.) vorgebeugt werden. Die typische Konfiguration der eingesetzten Materialien ist in **Abb. 7** dargestellt.

Abb. 7: Schematischer Aufbau eines für die Embolisation genutzten Sets aus Schleuse, Führungskatheter, Mikrokatheter und Zubehör (Landwehr et al., 2008)



Durchschnittlich 3-5% aller intrakraniellen Aneurysmen sind schwierige große und Riesenaneurysmen (Lawton et al., 1998; Morley et al., 1969; Pia et al., 1982). Bei ihnen ließen sich signifikant bessere Okklusionsraten mit Flüssigembolisaten finden als bei solchen, welche mit Coils behandelt wurden (Guglielmi et al., 1991b; Hayakawa et al., 2000; Molyneux et al., 2004; Murayama et al., 2003a; Vinuela et al., 1997). Eine wichtige Limitation dieser Technik bleibt jedoch die Schwierigkeit, das Polymer unter dem Vorgang der Embolisation zu kontrollieren. Einmal in das Aneurysma verbracht, gibt es keine Möglichkeit, das Embolisat in seiner Lageposition zu korrigieren oder zu viel appliziertes Material zu entfernen. Hier ist die Bildung von Verschlüssen oder Stenosen durch migrierendes Embolisat ins Trägergefäß möglich.

1.6.1.6.1 Cyanoacrylat

Flüssigkleber wie Iso- oder N-Butyl-2-Cyanoacrylat (NBCA), sind über Jahrzehnte zur Okklusion von Gefäßpathologien bei AVMs oder hypervaskularisierten Tumoren genutzt worden (Brothers et al., 1989; Debrun et al., 1997).

NBCA als polymerisierendes Embolisat wurde ebenfalls zur Okklusion intrakranieller Aneurysmen untersucht, es zeigten sich jedoch Schwierigkeiten bei der Anwendung (Suh et al., 2003). Es kann zum Austritt von Kleber kommen beim Zurückziehen des Katheters und damit die Gefahr einer Hirnembolie steigern. Hierin sahen die meisten Autoren, die sich seit den ersten Pionierarbeiten (Debrun et al., 1984; Kerber et al., 1985; Zanetti et al., 1972) mit diesem Material beschäftigt haben, das Hauptproblem. Die Substanz ist selbst nicht röntgendicht und muss erst mit jodierter öliger Suspension versetzt werden. Die Katheterspitze kann relativ schnell mit der Arterie verkleben („Sekundenkleber“), wenn nach der Injektion nicht zügig zurückgezogen wird, so dass bei mehrmaligen Injektionszyklen ein teurer und zeitaufwendiger Katheterwechsel ansteht. Auch die Neurotoxizität wurde noch nicht ausreichend getestet (Wright et al., 1999). Außerdem wird eine ausgeprägt akute und chronische Entzündungsreaktion induziert, ausgelöst durch die toxischen Reaktionsprodukte und die exotherme Polymerisation (Kerber et al., 2000; Vinters et al., 1985). Auch sind Rekanalisationen beschrieben, da ein körpereigener Abbau erfolgt. Von Vorteil erscheint aber andererseits die kürzere Injektionszeit im Vergleich zu präzipitierenden Materialien, bei denen es erst zum Auswaschen des Lösungsmittels kommen muss, damit der Embolus sich verfestigt. Dieser Vorgang wird zusätzlich verlängert, wenn Ballonkatheter genutzt werden, um die Flussgeschwindigkeit am Aneurysmahals zu verringern. Bis jetzt konnten diese Schwierigkeiten trotz eingesetzter

Schutzvorrichtungen nicht überwunden werden (Raymond et al., 2002), so dass sich der Einsatz von polymerisierenden Embolisaten zur intrakraniellen Aneurysmabehandlung nicht durchsetzen konnte.

1.6.1.6.2 CAP (Celluloseacetatpolymer)

Einige vielversprechende Untersuchungen wurden in der Vergangenheit unter anderem an Cellulose Acetat Polymer (CAP), einem präzipitierendem Polymer, vorgenommen (Yang et al., 2001), welches als erstes Embolisat dieser Art erstmals 1992 Erwähnung fand (Kinugasa et al., 1992; Mandai et al., 1992). Das Material bietet Vorteile, da es nichtadhäsiv und dünnflüssig ist und sich somit gut den irregulären Oberflächen eines Aneurysmas anpassen kann. Es wurde auch eine gute Induktion der Gerinnung von intraaneurysmatischen Blutbestandteilen beobachtet, sowie die Bildung einer sich neu formierenden Endothelschicht über dem Aneurysmaeingang (Macdonald et al., 1998; Mandai et al., 1992; Sugiu et al., 1995). Jedoch konnten andere Autoren diese ersten positiven Beobachtungen nicht bestätigen. So war die Teilthrombosierung eines Aneurysmas instabil, wenn eine Lücke zwischen CAP und Aneurysmawand bestand. Teilweise kam es zum Austritt von Polymermasse aus dem Aneurysmasack (Tokunaga et al., 1998). CAP ist ein hervorragendes thrombogenes Material, aber es kann auch das Risiko für eine Thrombose der Trägerarterie erhöhen. In einer Reevaluation von CAP (Yang et al., 2001) wurden Limitierungen für den weiten klinischen Einsatz aufgezeigt. So wurden chemo-korrosive Effekte an vaskulärem Gewebe beobachtet, was zur Zerstörung und Ruptur der Gefäßwand des Aneurysmas führte. Letztendlich lässt sich der Einsatz von CAP kontrovers diskutieren. Die klinische Anwendung erfolgte eher begrenzt (Chaloupka et al., 1993; Kinugasa et al., 1992; Kinugasa et al., 1994a).

1.6.1.6.3 P-HEMA

Ein anderes Embolisat basiert auf dem synthetischen Hydrogel 2-Polyhydroxyethyl-Methacrylat (2-P-HEMA), welches auch für die Herstellung weicher Kontaktlinsen verwendet wird und sich in Ethanol lösen lässt. Hiermit konnten experimentelle breitbasige Aneurysmen technisch erfolgreich embolisiert werden (Klisch et al., 2002). Doch besteht bei weniger toxischem Lösungsmittel der Nachteil, dass keine Röntgendichte vorliegt.

1.6.1.6.4 Onyx® (EVAL)

Onyx® (ev3 Inc., Irvine, USA) ist das einzige nichtadhäsive präzipitierende Flüssigembolisat,

welches in unterschiedlichen Konzentrationen kommerziell verfügbar ist und hierdurch die Behandlung von sowohl AVMs als auch Hirnaneurysmen erlaubt. Das Polymer ist zusammengesetzt aus zwei Untereinheiten, dem hydrophoben Ethylen und dem hydrophilen Vinylalkohol (Ethyl-Vinyl-Alkohol-Kopolymer, EVAL). Dieses ist in dem organischen Lösungsmittel Dimethylsulfoxid (DMSO) gelöst und mit Tantal versetzt. Eine japanische Arbeitsgruppe berichtete erstmals von diesem Embolisat, das 1989 zur Behandlung von zerebralen AVMs und ein Jahr später für Hirnaneurysmen genutzt wurde. Es hat seitdem andere Flüssigembolisate weitgehend verdrängt (Mawad et al., 2001; Molyneux et al., 2004; Piske et al., 2009; Saatci et al., 2003; Taki et al., 1990; Terada et al., 1991).

Die Verwendung von Onyx® bei zerebralen Aneurysmen ist vor allem solchen Aneurysmen vorbehalten, die eine hohe Rekanalisationsrate nach Standard Coilembolisation aufweisen, bzw. einer klassischen Coilembolisation nicht zugänglich sind. Hierzu zählen insbesondere große bzw. Riesenaneurysmen sowie breitbasige Aneurysmen. Die Anwendung erfolgt unter temporärer Ballonokklusion des Trägergefäßes, um eine Embolisatmigration zu vermeiden (Murayama et al., 2000) (**Abb. 8**). Es repräsentiert einen Stoff, der mit steigender klinischer Erfahrung immer breiteren Einsatz findet (Jahan et al., 2001; Mawad et al., 2002; Molyneux et al., 2000; Molyneux et al., 2004; Murayama et al., 2000; Nishi et al., 1996; Piske et al., 2009; Saatci et al., 2003).

Abb. 8: Anwendung von Onyx® HD 500 zur Okklusion eines Aneurysma



© ev3 Inc., Irvine, USA

Unter Verwendung dieser Technik konnten in einigen Fällen komplexe, große Aneurysmen, konventionell chirurgisch oder endovaskulär nicht behandelbar, komplett mit Embolisat gefüllt und so von der Zirkulation ausgeschaltet werden (Cekirge et al., 2006; Mawad et al., 2002; Weber et al., 2005). In der Cerebral Aneurysm Multicenter European Onyx® (CAMEO) Studie wurden die Erfahrungen von 20 europäischen Zentren in der Behandlung von 123 Aneurysmen

bei 119 Patienten mit Onyx® veröffentlicht, wovon die meisten großen Aneurysmen Riesenaneurysmen und die kleineren überwiegend breitbasig waren (Molyneux et al., 2004). Eine angiografische 12-Monats-Verlaufskontrolle war für 71 Aneurysmen verfügbar. Zu diesem Zeitpunkt waren 56 (79%) Aneurysmen komplett verschlossen, 9 (13%) subtotal und nur 6 (8%) inkomplett verschlossen. Behandlungsbedingte permanentneurologische Ausfälle waren bei 8 (8.2%) von 97 auswertbaren Patienten vorhanden, 2 (1.7%) Patienten starben als Folge der Embolisation. Vergleichbare Ergebnisse in der Behandlung von Patienten mit Aneurysmen, welche ungeeignet für die klassische endovaskuläre Behandlung mit Coils waren, bestätigten andere Single Center Studien (Cekirge et al., 2006; Lubicz et al., 2005). Nach Betrachtung dieser Zahlen lässt sich Onyx® im Vergleich zur Behandlung von komplexen, breitbasigen Aneurysmen mittels Coiling favorisieren (Molyneux et al., 2004).

1.6.1.6.5 DMSO als Trägersubstanz für präzipitierende Embolisate

Chemisch charakterisiert ist DMSO ein hoch dipolares, aprotisches, hygroskopisches Lösungsmittel, welches als topisches Penetrationsmittel (Anigbogu et al., 1995; Kligman, 1965a; Kligman, 1965b; Misch et al., 1975), subkutan (Shively et al., 1995), intraperitoneal und oral (Brown et al., 1963; Salim, 1994), intramuskulär (Kruss, 1989) oder intraokulär (Carricaburu et al., 1980) angewendet wird.

Es bestehen bei DMSO als Lösungsmittel von Flüssigembolisaten Bedenken, sowohl in Bezug auf eine allgemeine als auch spezifische lokale Toxizität. Studien haben besonders die Angiotoxizität belegt (Chaloupka et al., 1994; Hamada et al., 2002; Murayama et al., 1998; Sampei et al., 1996). Die schnelle arterielle Infusion von DMSO ins Rete mirabile des Schweins verursachte einen ausgeprägten und langanhaltenden Vasospasmus, Subarachnoidalblutungen, Schlaganfälle, aber auch Tod als häufige Folge (Chaloupka et al., 1994). Obwohl weitere Untersuchungen zu DMSO eine dosisabhängige Angiotoxizität bestätigten, kann auch die langsame Applikation im einzelnen Fall schwere Vasospasmen hervorrufen (Chaloupka et al., 1999; Murayama et al., 1998). Es wurden bei der intraarteriellen Injektion von DMSO bei Schafen akute dosisabhängige hämodynamische Schwankungen beobachtet, die einige Sekunden nach Injektion auftraten und für einige Minuten anhielten. Es resultierte ein Abfall des arteriellen und Anstieg des venösen Blutdruckes, ein geringer aber nicht signifikanter Anstieg der Herzfrequenz, aber auch EKG-Veränderungen (Mottu et al., 2000b). Einige Autoren lehnen die Anwendung intravasal ab aufgrund der relativ hohen hämodynamischen Toxizität (Mottu et al., 2001).

Weiterhin zeigt DMSO eine ausgeprägte hämolytische Aktivität und es sind Anämie, Sulfhämoglobinämie, Hämoglobinurie und Bilirubinurie beim Menschen nach dermalen und intravenöser Applikation beschrieben worden (Burgess et al., 1998; Samoszuk et al., 1983). Die LD₅₀ für die Hämolyse von menschlichen Erythrozyten wurde bei 5.1% DMSO bestimmt (Reed et al., 1985).

In weiter zurückliegenden Untersuchungen zeigte DMSO einen Trend zur Verstärkung der Aktivität mutagener Substanzen (Anderson et al., 1980; Burnett et al., 1982; Maron et al., 1981; Nestmann et al., 1980). Die Teratogenität selbst ist allerdings an Froschembryonen getestet worden, wo man Überleben und Normalentwicklung in relativ hohen Konzentrationen (bis 2%) (Nestmann et al., 1980) beobachtete. So lässt sich hier eine Teratogenität verneinen. Studien, in denen DMSO intravenös appliziert wurde, berichten über einen vasodilatierenden (De La Torre et al., 1975a) und einen antikoagulativen Effekt, der eine Blutgerinnung verzögert oder verhindert bei Konzentrationen über 10% im menschlichen Blut (Gerhards et al., 1967). DMSO induziert eine schnelle Diurese und wirkt antiödematös. Diese Eigenschaften bewirken eine intrakranielle Drucksenkung beim Einsatz von 20%iger bis reiner DMSO Lösung bei experimentell erzeugten ZNS Verletzungen bei Affen, Hunden, Ratten und Kaninchen (Brown et al., 1980; De La Torre et al., 1973; De La Torre et al., 1975a; De La Torre et al., 1975b; Kassell et al., 1983; Tsuruda et al., 1982). Intravenös angewendete 20-40%ige Lösungen von DMSO haben Hämoglobinurie verursacht, wobei sie nicht nephrotoxisch waren (Bennett et al., 1981).

Allerdings wurden in der kontroversen Debatte um die Wirkungen von DMSO bei der Embolisation von Hirnaneurysmen mit Onyx® toxische Patientenwirkungen auch verneint. In einer anästhesiologischen Untersuchung von Parametern war lediglich eine transient erniedrigte Sauerstoffsättigung postembolisationem festzustellen. Die Applikationsmengen hatten bei vorsichtiger Anwendung keine klinische Konsequenz und zeigten keine weiteren toxischen Nebeneffekte (Pamuk et al., 2005).

DMSO wird zu 80% über die Nieren und zu einem geringen Teil über die Atemluft ausgeschieden. Nachteilig ist hiermit der für Stunden wahrnehmbare knoblauchartige, jedoch unbedenkliche unangenehme Geruch, der entsteht, wenn DMSO von den Patienten nach der interventionellen Behandlung wieder abgeatmet wird (Preiss et al., 2006; Skalej, 2009). Bei perkutaner, dermatologischer Anwendung von DMSO ist von Kopfschmerz und Übelkeit berichtet worden (Fröhlich, 1981).

1.6.2 Dekonstruktive Techniken

Für komplexe zerebrale Aneurysmen, bei welchen der selektive Verschluss durch Clipping oder intraaneurysmale Coil-Embolisation schwierig ist, steht als Alternative der chirurgische bzw. endovaskuläre Verschluss des aneurysmatragenden Gefäßes an oder proximal der Stelle des Aneurysmas zur Verfügung und sei an dieser Stelle nur kurz genannt (Fox et al., 1987; Serbinenko, 1974). In Abhängigkeit der Aneurysmalokalisation, der präexistenten Kollateralkreislaufsituation und der Ergebnisse neurophysiologischer und klinischer Testungen kann der therapeutische Gefäßverschluss ohne vorausgehende Revaskularisationsoperation (Larson et al., 1995; Mathis et al., 1995) oder unter Bypass-Schutz (Hacein-Bey et al., 1998; Hopkins et al., 1979; Lawton et al., 2003) erfolgen.

In seltenen Fällen kann auch eine sogenannte „Flow-Modifikation“ durchgeführt werden, wobei entweder durch gezielten proximalen chirurgischen oder endovaskulären Gefäßverschluss eine abrupte Flussumkehr (Hoh et al., 2001; Redekop et al., 1999) oder durch Drosselung eine graduelle Änderung der Hämodynamik im aneurysmatragenden Gefäßsegment bis zur Thrombose des Aneurysmas (chirurgische Tourniquet-Technik bzw. endovaskuläres Prinzip der Drosselung unter Heparinisierung (Drake et al., 1994; Killer et al., 1997) induziert werden.

Die wesentlichen Vorteile der dekonstruktiven Techniken bestehen darin, dass Aneurysmen, deren chirurgische und endovaskuläre rekonstruktive Therapie als schwierig eingeschätzt wird, durch proximalen Gefäßverschluss, ohne chirurgische und endovaskuläre Morbidität der Exploration des Aneurysmas, zur Thrombose gebracht werden können. Die Aneurysmageometrie, vor allem die Halsmorphologie, spielt dabei eine untergeordnete Rolle. Auf diese Weise verschlossene Riesenaneurysmen zeigen häufig eine beträchtliche Größenreduktion im ersten Jahr nach der Behandlung (Gruber et al., 2007).

1.7 Zielsetzung

Ziel unseres Forschungsvorhabens war die Entwicklung eines optimierten präzipitierenden Flüssigembolisates, bestehend aus einem intrinsisch röntgendichten biokompatiblen Polymer und gelöst in einem geringer angiotoxischen organischen Lösungsmittel, als das bisher genutzte DMSO.

Dieses wurde an experimentell erzeugten breitbasigen Seitwandaneurysmen der Arteria carotis des Schweins getestet. Untersuchungen zur Angiotoxizität verschiedener Lösungsmittel erfolgten dazu am Rete mirabile des Schweins unter Erfassung von Gefäßspasmen sowie der Veränderung hämatologischer und physiologischer Parameter der Versuchstiere.

Es galt weiterhin, die embolisierten Aneurysmen ex vivo makro- und mikroskopisch, sowie in vivo mittels CT- und MR-Angiografie auf ihre artefaktfreie Darstellbarkeit als wesentliche Voraussetzung für die Nachbehandlung zu untersuchen.

2. Material und Methoden

2.1 Entwicklung eines intrinsisch röntgendichten Polymers

Zur Anwendung kam ein neuartiges Polymer auf der Basis von Ethyl-Vinyl-Alkohol-Kopolymer mit jodierten Seitenketten (I-PVAL). Es besitzt damit intrinsische Röntgensichtbarkeit ohne Beimengung weiterer röntgendichter Substanzen. Das Gemisch zeigt, versetzt mit DMSO (40/60%), eine zahnpasteähnliche Viskosität und lässt sich problemlos über einen Mikrokatheter injizieren. Es härtet von außen nach innen bei Kontakt mit Flüssigkeiten aus, ohne selbst adhäsiv zu sein. Der Jodanteil betrug 44% vom Feuchtgewicht, die Viskosität lag bei 353 mPa*s. Diese Mixtur wurde im Rahmen einer Kooperation zur Verfügung gestellt (Prof. Dr. D. Rüfenacht, Abteilung für Neuroradiologie sowie Prof. Dr. E. Doelker, Abteilung für Pharmakologie, Universitätsspital Genf, Schweiz). Die Auswahl des Materials erfolgte aus einer Vielzahl potentieller Polymer/Lösungsmittel-Zusammensetzungen. Das Polymer wurde anhand von Eigenschaften wie der Wasserlöslichkeit, Viskosität, Biokompatibilität, aber auch unter dem Gesichtspunkt des schon in der Praxis etablierten Einsatzes in niedriger Konzentration bei parenteraler Anwendung am Menschen ausgewählt (Mawad et al., 2001; Moret, 2001; Mottu et al., 2000a; Mottu et al., 2000b; Mottu et al., 2001; Mottu et al., 2002). Die Applikation des Flüssigembolisates erfolgte nach den Anwendungsrichtlinien (s.u.) von Onyx® (ev3 Inc., Irvine, USA). Die eingesetzte Mixtur kann bei Raumtemperatur gelagert und verarbeitet werden. Eine Erhitzung vor Gebrauch entfällt somit. Bei Kontakt mit flüssigen Medien, z.B. Blut, diffundiert DMSO schnell ins umgebende Gewebe und bedingt eine zügige Oberflächenpräzipitation und damit Verfestigung des Polymers. Ein solider Embolus von spongiöser Beschaffenheit und nichtadhäsiven Eigenschaften entsteht an der Spitze des Mikrokatheters.

2.1.1 Voruntersuchungen in vitro

Der Anwendung im Tiermodell gingen Testungen von verschiedenen Konzentrationen von I-PVAL voraus. Zur Identifikation der geeigneten Viskosität und Aushärtungszeit wurden verschiedene Konzentrationen von I-PVAL gelöst in DMSO im Bereich von 30-45% untersucht. Hierbei wurde die Polymer-Lösungsmittel-Mischung in isotonische Kochsalzlösung einer

Temperatur von 37°C injiziert. In weiteren in vitro Testungen kam ein Silikon Gefäßphantom (Gailloud et al., 1997), welches menschlichen Hirnaneurysmen nachgebildet ist (Elastrat, Genf, Schweiz) zum Einsatz. Angeschlossen an ein zirkulierendes System mit Pumpe, die einen pulsierenden Flüssigkeitsstrom erzeugte und unter Nutzung von 55%igem Glycerin in isotoner Kochsalzlösung als blutisovisköses Flussmittel, erfolgten die Embolisationen schrittweise. Dabei wurde unter Röntgendurchleuchtung (Integris V, Philips) ein Mikrokatheter (Rebar® 14, ev3 Inc., Irvine, USA) zum Aneurysmadom navigiert und unter temporärem Verschluss der zuführenden Arterie mit einem Ballonkatheter (Hyperglide®, ev3 Inc., Irvine, USA) das Embolisat appliziert.

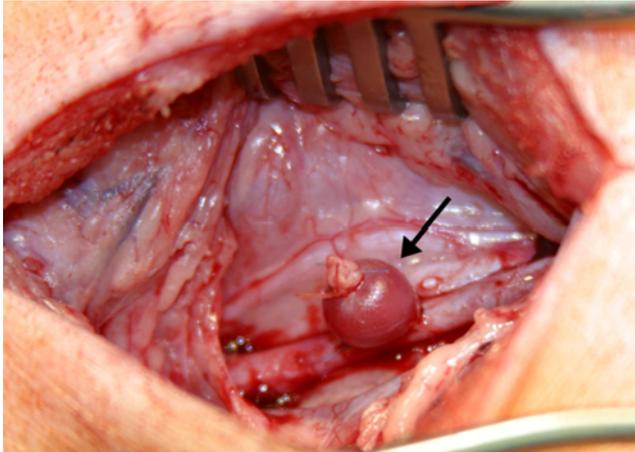
2.1.2 Anwendung in vivo

2.1.2.1 Operative Erzeugung von breitbasigen Seitwandaneurysmen an der Arteria carotis des Schweins

Alle tierexperimentellen Untersuchungen wurden nach Genehmigung durch die Kommission für Versuchstierschutz nach § 8 Abs. 1 Tierschutzgesetz (Zulassungsnummer G 0008/02 vom 31.01.2002, Landesamt für Arbeitsschutz, Gesundheitsschutz und technische Sicherheit Berlin) durchgeführt. Sechs weibliche Schweine (Alter 8-12 Wochen, Gewicht 25 bis 30 Kg) wurden unter Standardlabordiät gehalten. Am Vorabend vor den Eingriffen bestand Nahrungskarenz. Die Prämedikation wurde mit 4-6 mg/kg KM i.m. Azaperon (Stresnil®, Janssen-Cilag GmbH, Neuss, Deutschland); 10 mg/kg KM i.m. Ketamin (Usotamin®, Serumwerk Bernburg AG) sowie 0.05 mg/kg KM i.m. Atropin vorgenommen. Die Narkoseeinleitung erfolgte mit 0.25-0.5 mg/kg KM i.v. (Etomidat®, Lipuro, Braun, Melsungen). Nach der endotrachealen Intubation wurden 4 mg/kg KM i.v. Pancuroniumbromid als Muskelrelaxans verabreicht. Die Inhalationsnarkose während der operativen Herstellung der Aneurysmen wurde mit 40% Sauerstoff, 60% Stickstoffdioxid und 1.5-1.8% Isofluran geführt. Intraoperativ wurden 5000 I.E. Heparin i.v. zur Gerinnungshemmung und damit Verhinderung einer vorzeitigen Thrombenbildung im Aneurysma gegeben. Für diese Versuche wurden insgesamt 12 breitbasige Seitwandaneurysmen der A. carotis communis bilateral erstellt. Dieses Verfahren zur Herstellung von Gefäßaneurysmen ist vormals beschrieben (Dawson et al., 1995; Dawson et al., 1996; German et al., 1954; Kallmes et al., 1999; Macdonald et al., 1998; Murayama et al., 2000; Turjman et al., 1994). Dabei wurde unter sterilen Operationsbedingungen in Allgemeinanästhesie die rechte V. jugularis externa isoliert und in zwei gleich große Segmente geteilt. Gefolgt von einer seitlich gesetzten elliptischen Arteriotomie der A. carotis communis unter temporärer Abklemmung

erfolgte die Herstellung einer End-zu-Seit Anastomose. Das distale Ende des venösen Pouches wurde mit 7-0 Prolene® (Ethicon, Deutschland) Fadenmaterial dicht verschlossen. Der mittlere Durchmesser des so geschaffenen künstlichen Aneurysmalumens betrug $8.9 \pm 1.9\text{mm}$, der mittlere Basisdiameter war $7.0 \pm 1.4\text{mm}$. Diese erzeugten breitbasigen Aneurysmen wiesen einen mittleren durchschnittlichen Quotienten von Hals zu Fundus von $0.79 \pm 0.08\text{mm}$ auf (**Abb. 9**).

Abb. 9: Operationssitus eines chirurgisch erzeugten Seitwandaneurysmas der Arteria carotis des Schweins (Pfeil)



2.1.2.2 Durchführung der Embolisation

Zur Vermeidung von Katheterverschlüssen durch Thrombusbildung wurden zur Vorbereitung alle Führungskatheter mit isotonischer Kochsalzlösung perfundiert und präinterventionell 5000 I.E. Heparin i.v. gegeben. Aufgrund vorangegangener intraaneurysmatischer Thrombosierungen erfolgten alle endovaskulären Behandlungen unmittelbar nach der Erstellung der Aneurysmen (Integris V, Philips Medical Systems, Niederlande). Die Inhalationsnarkose der Operation wurde für die Intervention als Injektionsnarkose mit $0.025\text{ mg/kg KM i.v. Fentanyl}$ (Janssen-Cilag GmbH, Neuss, Deutschland), $0.25\text{-}0.5\text{ mg/kg KM i.v. Etomidat}$ und $0.1\text{ mg/kg/h i.v. Pancuronium}$ über Perfusor fortgesetzt. Alle endovaskulären Eingriffe erfolgten nach sonografisch gestützter Kanülierung und Schleuseneinlage (5-6 French) beider Leistenarterien in Lokalanästhesie. Mittels 6F Führungskatheter (Envoy®; Cordis, Warren, USA) wurde eine Arteria carotis sondiert und in Koaxialtechnik ein Mikrokatheter (MicroFerret®, Cook Europe, Bjaeverskov, Dänemark bzw. Rebar® 14 ev3 Inc., Irvine, USA) in das Aneurysma navigiert. Schließlich erfolgte die Positionierung eines Mikrobalkenkatheters (Hyperglide®, ev3 Inc., Irvine, USA) in den aneurysmatragenden Abschnitt der Arteria carotis. Zunächst wurde ein Aneurysmogramm unter Ballonokklusion zur Verifizierung eines vollständigen Verschlusses und

einer möglichen Korrektur der Position des Ballonkatheters durchgeführt. Anschließend wurde der Mikrobalkonkatheter wieder deflatiert und das Volumen des Mikrokatheters mit DMSO gefüllt. Unter temporärer Ballonokklusion wurde das Flüssigembolisat unter fluoroskopischer Kontrolle schrittweise injiziert. Die Injektionen wurden strikt analog den Empfehlungen für die klinische Anwendung von Onyx® ausgeführt. Die temporäre Okklusionszeit betrug 5 Minuten, wobei das Embolisat nur während der ersten 2 Minuten bei einer Injektionsgeschwindigkeit nicht über 0.1 ml/min injiziert wurde. Danach wurde der Mikrobalkonkatheter wieder deflatiert und dieser Vorgang bis zum Erreichen der erwünschten Aneurysmaokklusion wiederholt. Das Zurückziehen des Mikrokatheters erfolgte unter 80%iger Balloninflation 10 Minuten nach der letzten Embolisation. Während des Eingriffes wurden die Tiere mit einem EKG (Sirecust 732, Siemens, Erlangen, Deutschland) zur Feststellung von systemischen Effekten, wie Arrhythmien überwacht. Zudem erfolgte eine intraarterielle Blutdruckmessung. Weiterhin wurden vor und nach der Embolisation die Hämolyseparameter Hb, fHb und LDH bestimmt zur hämatologischen Beurteilung. Diese Werte wurden mittels Wilcoxon-Test statistisch geprüft.

2.1.3 Periprozedurale Untersuchungen

2.1.3.1 Noninvasive Bildgebung

Unmittelbar vor und nach der Intervention erfolgte eine Mehrzeilen-CT-Angiografie (CTA; Light Speed 16, General Electric, USA) der Halsregion mit folgenden Parametern: Kollimation 16x1.25mm, Schichtdicke 0.625mm, Rotationszeit 0.8sec, Spannung 120kV, Strahlendichte 380mA) Postinterventionell wurden für 4 Wochen 300mg Aspirin® (Bayer, Leverkusen, Deutschland) und 37.5mg Plavix® (Sanofi Synthelabo, New York, USA) zur Hemmung der Thrombozytenaggregation gegeben.

Mit einer MRT (Sigma 3T, General Electric, Milwaukee, USA) unter Verwendung einer kleinen Oberflächenspule mit einem Durchmesser von 2cm (Rapid Biomedical, Würzburg, Deutschland) wurden alle Aneurysmen nachuntersucht. Dabei kam eine T1 gewichtete Spinecho (TR 500ms, TE 62ms, FOV 20x20mm, Schichtdicke 2mm, Matrix 256x128), eine 2D-Gradientenecho (TR 200ms, TE 5.8ms, Flipwinkel 70°, FOV 20x20mm, Schichtdicke 2mm, Matrix 256x128), eine T2-FSE (TR 4000ms, TE 87.2ms, Flipwinkel 70°, FOV 20x20mm, Schichtdicke 2mm, Matrix 512x320), sowie eine T2* gewichtete 2D-Gradientenechosequenz (TR 250ms, TE 30ms, Flipwinkel 20°, FOV 20x20mm, Schichtdicke 2mm, Matrix 256x128) zur Anwendung.

2.1.3.2 Kontrollangiografie

Nach 4 Wochen erfolgten Angiografien (Vertebral®, Terumo Europe, Leuven, Belgien) in intravenöser Allgemeinanästhesie, unter welcher die Tiere anschließend unter den üblichen Laborstandards (2g Thiopental, Trapanal® 0.5, Byk Gulden, Konstanz, Deutschland, 60-80 mval Kaliumchlorid, 4mg Pancuronium) getötet und die Aneurysmen zur weiteren Nachuntersuchung entnommen wurden. Die Fixation erfolgte in gepufferter 4%iger Formaldehydlösung.

2.1.3.3 Makro- und mikroskopische Analyse

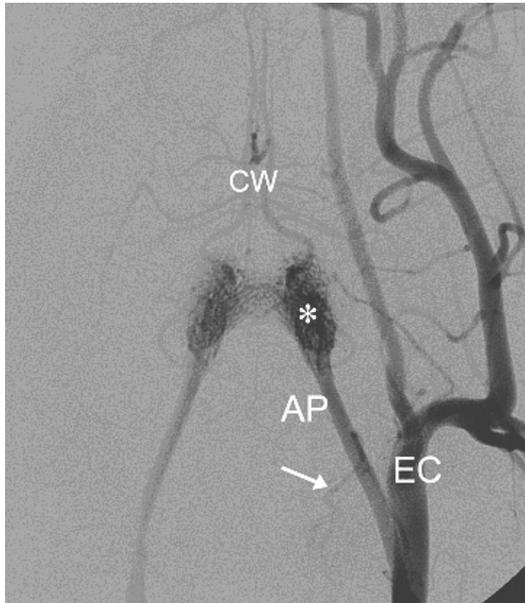
Zur makroskopischen Analyse der Verteilung des Flüssigembolises und der Morphologie der Aneurysmabasis wurde die Arteria carotis entlang ihrer Längsachse eröffnet. Eine Hälfte des Aneurysmas wurde zur mikroskopischen Analyse in Paraffin eingebettet. Es wurden longitudinale Schnitte von 5µm Schichtdicke durchgeführt, welche histologisch eingefärbt wurden (Hämatoxylin-Eosin, Alcianblau und Elastica van Gieson). Histopathologische Untersuchungskriterien waren: intraaneurysmatische Flüssigkeitsverteilung, Grad der Entzündung im Aneurysma, Auftreten einer begleitenden Fremdkörperreaktion, Bildung von Bindegewebe und einer eventuellen Neointima auf der Basisinnenseite. Der Grad der Endzündungsreaktion wurde in einem 5-Punkte-Score eingeteilt: 0-keine Entzündung, 1-minimale Entzündung, 2-milde Entzündung, 3-moderate Entzündung, 4-deutliche Entzündung, 5-heftige Entzündung (Murayama et al., 2000). Diese histologischen Befunde wurden von 2 unabhängigen Neuropathologen außenstehender Institute erhoben. Die Schweinehirne wurden nachträglich zur makroskopischen Beurteilung entnommen.

2.2 Untersuchungen zur Angiotoxizität organischer Lösungsmittel

Aufbauend auf den Erkenntnissen, welche sich aus bestehenden Vorversuchen bei der Anwendung des bekannten Lösungsmittels DMSO ergaben, bestand ein weiteres Ziel im direkten Vergleich der lokalen (Grad des Vasospasmus), systemisch-hämodynamischen (Blutdruck, Herzfrequenz, EKG), labormedizinischen (Hämolyse) und histopathologischen Veränderungen nach Injektion von entsprechend potentiell kompatibleren Lösungsmitteln. Hierzu bauten sich die Überlegungen zu den eingesetzten chemischen Substanzen auf theoretische Voruntersuchungen auf (Mottu et al., 2000a; Mottu et al., 2000b; Mottu et al., 2001; Mottu et al., 2002). Zur Untersuchung wurde das Modell des Rete mirabile am Schwein genutzt. (Chaloupka et al., 1994; Chaloupka et al., 1999; Murayama et al., 1998). Dieses dient der

zerebralen Temperaturregulation, ähnelt einer plexiformen arteriovenösen Malformation des Menschen und hat sich aus diesem Grund in der medizinischen Forschung bewährt (Siekmann et al., 2000).

Abb. 10: Angiografische Darstellung des Rete mirabile des Schweins



Rete als paarig angelegtes Gefäßgeflecht (*), versorgt über die A. pharyngea (AP) und an der Versorgung des Circulus arteriosus cerebri (CW) beteiligt. Pfeil: muskulaturversorgender Ast der AP, EC: A. carotis externa

Bei Schweinen befindet sich das paarig angelegte Rete mirabile an der Schädelbasis im Bereich des Sinus cavernosus. Jedes Rete befindet sich zwischen der A. pharyngea ascendens, welche ein Ast der A. carotis communis ist, und der A. carotis interna. Die rechten und linken Retia kommunizieren über die Mittellinie miteinander (Arakawa et al., 2007) (**Abb. 10**).

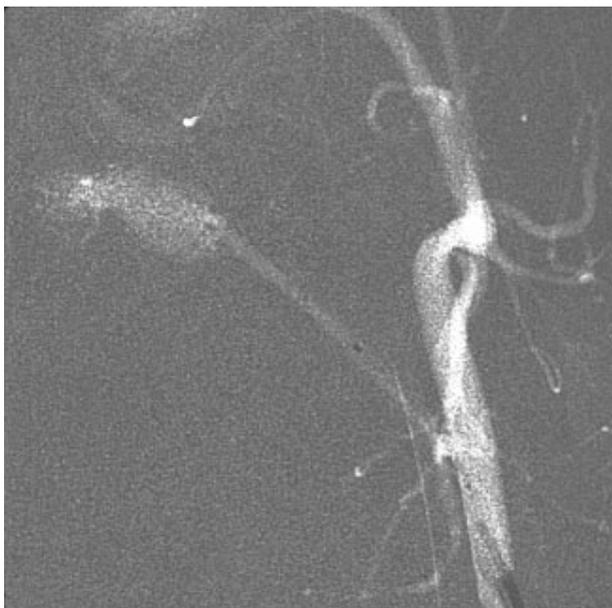
2.2.1 Lösungsmittel

Hierzu wurden am Rete mirabile von 14 Schweinen die folgenden 6 Substanzen getestet: DMI (Dimethylisobutylid; Arlasolve, Uniqema, New Castle, USA), DMSO (KIC Chemicals, Armonk, USA), Ethyl Laktat (Sigma-Aldrich Buchs, Schweiz), Glycofurol 75® (Tetrahydrofurfurylalkohol Polyethylenglycolether; Hoffman-la-Roche, Basel, Schweiz), NMP (N-Methyl Pyrrolidon; Pharmasolve, ISP, Wayne, USA) und Solketal® (Isopropylidenglycerol; Sigma-Aldrich Buchs, Schweiz). Mit Ausnahme von Solketal® waren alle Substanzen von pharmazeutischer Reinheit und wurden vor Anwendung 20 Minuten sterilisiert bei einer Temperatur von 121°C.

2.2.2 Modellaufbau und Versuchsdurchführung am Rete mirabile des Schweins

In Anlehnung an den ersten Teil unserer Versuche erfolgte die Vorbereitung und Anästhesie der Tiere analog. Diesmal kamen 15 Schweine (Alter 4-5 Monate, 40-55Kg) zum Einsatz, wobei ein Schwein als Kontrolle diente. Die Untersuchung erfolgte erneut unter DSA (Integris V, Philips Medical Systems, Niederlande). Ein kontinuierliches hämodynamisches Monitoring wurde mittels intraarterieller Blutdruckmessung (Abbott, Critical Care Systems, Sligo, Irland) über einen 6F Führungskatheter (Envoy®, Cordis, Warren, USA) realisiert. Blutdruck, Herzfrequenz und elektrokardiografische Veränderungen wurden gemessen (Sirecust 732, Siemens Erlangen, Deutschland). Eine 6F Schleuse wurde in die rechte Femoralarterie platziert und an eine Druckinfusion mit physiologischer Kochsalzlösung angeschlossen. Nach intravenöser Gabe von 5000 I.E. Heparin wurde ein 6F Führungskatheter (Envoy®, Cordis, Warren, USA) in der A. carotis communis platziert. Aufgrund der bekannten Inkompatibilität von Lösungsmitteln und den in Kathetern genutzten Polymeren wurden alle superselektiven Katheterisierungen mit einem Rebar®14 (ev3 Inc., Irvine, USA), welcher für diese Stoffe zugelassen ist, durchgeführt. Die superselektive Katheterisierung der Arteria pharyngea ascendens (i.e.S. Retearterie) erfolgte über die koaxiale Platzierung der Mikrokatheter/Mikroführungsdraht Kombination durch den Führungskatheter. Dabei wurde die Spitze des Mikrokatheters distal der Abzweigung des Muskelastes platziert, um sicherzustellen, dass nur das Rete infundiert wird (**Abb. 11**).

Abb. 11: Superselektive Katheterisierung des Rete mirabile am Schwein



Mikrokatheter ist positioniert in der A. pharyngea ascendens distal der Abzweigung des Muskelastes zur Injektion von 0.8ml Lösungsmittel über 60 Sekunden

Vor Infusion erfolgte die Darstellung des Rete mirabile in DSA-Technik, um die korrekte Position des Katheters sicher zustellen und die anatomische Konfiguration sowie Blutflussverhältnisse zu beurteilen. Es wurden jeweils 0.8 ml eines Lösungsmittels über 60 Sekunden infundiert. Mit diesen Parametern wurde für DMSO schon gezeigt, dass eine deutliche, aber reversible Konstriktion des Rete bzw. der Pharyngealarterie erfolgt (Chaloupka et al., 1999). Insgesamt wurden nun bei 14 Schweinen beide Pharyngealarterien superselektiv in Standardtechnik katheterisiert. Ein Schwein, welches im Vorfeld keine angiografischen Prozeduren durchlief, diente als Vergleichsprobe. Es wurde mit der superselektiven Infusion von 0.8 ml physiologischer Kochsalzlösung über 60 Sekunden vor der eigentlichen Substanzapplikation begonnen. 3 Minuten postinfusionem wurde eine DSA über Applikation von Kontrastmittel über die A. carotis communis durchgeführt, um mögliche Veränderungen der retialen Zirkulation im Vorfeld auszuschließen. Wir beobachteten in keinem Fall Vasospasmen nach Infusion von physiologischer Kochsalzlösung, so dass nachfolgend 0.8 ml des Lösungsmittels infundiert werden konnten. Kein Lösungsmittel wurde bei einem Tier doppelt angewendet. Weil bekannt ist, dass die untersuchten Lösungsmittel eine hämolytische Aktivität besitzen und morphologische Veränderungen der Erythrozyten induzieren (Mottu et al., 2001), wurden Blutproben vor und nach Applikation genommen, um Hämolyseparameter wie Hämoglobin, freies Hämoglobin und Laktatdehydrogenase zu bestimmen. Weiterhin erfolgten Messungen der hämodynamischen Parameter wie Herzfrequenz, Blutdruck und EKG ebenso wie die Registrierung von angiografischen und histopathologischen Veränderungen über folgendes standardisiertes Protokoll: hämodynamische Parameter wurden direkt vor, als auch 1, 3 und 5 Minuten postinfusionem gemessen. Nach 5 Minuten wurde eine DSA durchgeführt, in welcher Änderungen der anatomischen Erscheinung oder Hämodynamik des Retekreislaufes als Folge eines Vasospasmus erfasst wurden. Wenn dieser nachgewiesen wurde, erfolgte alle 5 Minuten eine DSA bis zum Sistieren desselben bis maximal 30 Minuten postinfusionem. Dieses Protokoll wurde analog auf der kontralateralen Seite durchgeführt. Um die Resultate besser vergleichen zu können, wurden die Ergebnisse nach bereits beschriebenen Kriterien anhand einer 5-Punkte-Skala eingeteilt (Chaloupka et al., 1999). Diese wurde von angiografischen Punktescores abgeleitet, welche bei der endovaskulären Manipulation von Zerebral- oder Koronararterien genutzt werden, inklusive dem Studienscore für Thrombolyse bei Myokardinfarkten (TIMI) (Baum et al., 1992; Burgess et al., 1998; Styler et al., 1992; Topacoglu et al., 2004). Folgende Grade wurden definiert:

- Grad 0, kein Vasospasmus

- Grad 1, minimal eingeengte A. pharyngea ascendens ($\leq 25\%$) mit normalem Fluss und nichtbeteiligten Retearterien
- Grad 2, leicht eingeengte A. pharyngea ascendens (26%–50%) mit normalem Fluss und nichtbeteiligten Retearterien
- Grad 3, moderate Einengung der A. pharyngea ascendens (51%–75%) mit kleinem oder nichtsignifikantem Abfall des Flusses (TIMI Grad 2 oder 3) und minimal oder nichtbeteiligten Retearterien
- Grad 4, ausgeprägte Einengung der A. pharyngea ascendens ($>75\%$) mit verringertem Fluss (TIMI Grad 1) und vasospastischen Retearterien
- Grad 5, profunder Vasospasmus von A. pharyngea ascendens und Retearterien mit resultierendem Verlust des anterograden Flusses (TIMI Grad 0)

Die durchschnittliche Vasospasmusdauer für DMI und NMP wurde statistisch mittels Mann-Whitney Test als Vergleich mit korrespondierenden Werten bezogen auf DMSO bestimmt.

Nach Tötung der Schweine unter Standardbedingungen wurden die Rete entnommen (Chaloupka et al., 1994). Es erfolgte eine Einschätzung der makroskopischen Beurteilung auf Histotoxizität wie Thrombose oder Einblutungen. Alle Präparate wurden in 4%iger Formalinlösung fixiert. Die Gewebsschnitte wurden eingefärbt (Hämatoxylin-Eosin, Elastica van Gieson und Phosphorwolframsäure). Die Proben wurden von einem erfahrenen Pathologen ohne Kenntnis der infundierten Substanz auf Angionekrosen, Intimaschädigungen, Fibrinablagerungen, akute entzündliche Infiltrate, Zerstörungen der Lamina elastica interna sowie Einblutungen in die Arterienwand oder perivaskulären Räume untersucht.

2.3 Kombination von I-PVAL und NMP

2.3.1 Flüssigembolisat und Lösungsmittel

Im dritten Teil unserer Versuche wurden die zuvor herausgearbeiteten Innovationen eines intrinsisch röntgendichten Polymers mit einer gering angiotoxischen Trägersubstanz zu einem neuen präzipitierenden Flüssigembolisat kombiniert und an dem bekannten experimentellen Aneurysmamodell evaluiert. Die Trägerflüssigkeit als integraler Bestandteil von nichtadhäsiven Flüssigembolisaten hat entscheidenden Einfluss auf den Vorgang der Präzipitation des Polymers. Demzufolge bestand nun die Zielstellung, I-PVAL mit dem niedrigtoxischen NMP zu kombinieren, um somit seine Einsatzfähigkeit als Flüssigembolisat evaluieren zu können.

2.3.2 Voruntersuchungen in vitro

Analog unseren bisherigen Untersuchungen wurde im Vorfeld der Anwendung am Tier in verschiedenen Verdünnungen in vitro getestet (30-45%), um die Formulierung mit den besten Eigenschaften zu ermitteln (vgl. Abschnitt 2.1.1). Es kam schließlich eine 40%ige Lösung (Polymergewicht/Lösungsmittelgewicht) von I-PVAL in NMP zur Anwendung.

2.3.3 Anwendung in vivo

Als tierexperimenteller Versuchsaufbau dienten die schon beschriebenen künstlich erzeugten breitbasigen Seitwandaneurysmen am Schweinmodell. Das Vorgehen dabei (Operation der Schweine, Embolisation, Bildgebung vorher und nachfolgend, Nachuntersuchung) erfolgte analog den Abschnitten 2.1.2 und 2.1.3. Es wurden dabei 14 Aneurysmen bilateral an 7 Schweinen erzeugt. Schließlich wurden zur histologischen Auswertung 5 µm Gewebsschnitte durch die Basis der Aneurysmen hindurch gelegt, welche histologisch eingefärbt wurden (Hämatoxylin-Eosin (H/E), Elastica van Gieson, sowie Trichrom Färbung nach Ladewig) zur mikroskopischen Untersuchung. Es wurden wiederum vor und nach der Embolisation die Hämolyseparameter Hb, fHb und LDH bestimmt zur hämatologischen Beurteilung. Diese Werte wurden mittels Wilcoxon-Test auf statistische Signifikanz geprüft.

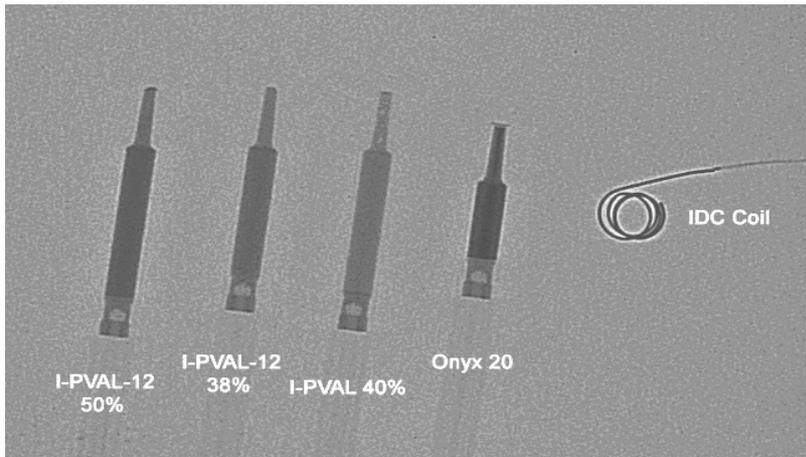
3. Ergebnisse

3.1 Flüssigembolisat

3.1.1 Voruntersuchungen in vitro

Die Röntgendichte von etablierten Embolisationsmaterialien wie ablösbaren Coils (IDC-18®; Boston Scientific/Target, Fremont, USA) und Onyx® HD 500 wurde im Vergleich zu I-PVAL gemessen. Alle Materialien zeigten eine hohe Röntgendichte, wobei I-PVAL mit 2228 HU weniger röntgendicht ist als Onyx® mit 13814 HU bzw. Coils mit 13402 HU (**Abb. 12**).

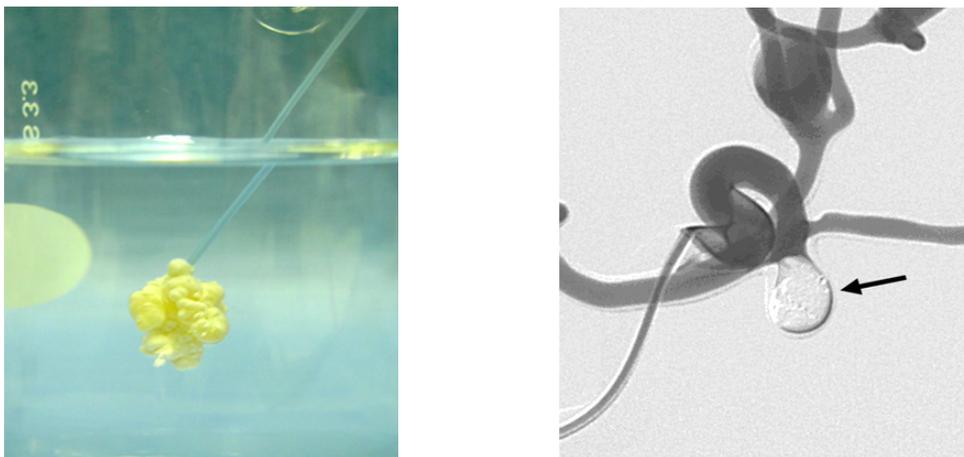
Abb. 12: Direkter Vergleich der Röntgendichte im Computertomogramm



Ablösbare Spirale aus Platin (IDC-18) rechts neben Spritzen gefüllt mit Onyx® HD 500 und I-PVAL verschiedener Konzentration. Alle Materialien zeigen eine ausreichende Röntgendichte.

Hinsichtlich der Verarbeitungseigenschaften lässt sich die verwendete 40%ige Lösung von I-PVAL in DMSO als homogen und viskös bei guter Injizierbarkeit durch einen Mikrokatheter beschreiben. Das Embolisat passiert den Mikrokatheter (MicroFerret®, Cook Europa, Bjaeverskov, Dänemark) zügig. Das Verhalten in vitro ist in **Abb. 13 links** in isotonischer Kochsalzlösung bei 37°C dargestellt, folgt jedoch auch in Glucoselösung und Blut nach jeweils 1 bis 2 Sekunden diesem Mechanismus.

Abb. 13: In vitro Voruntersuchungen des Polymers



links: Injektion von I-PVAL durch einen Mikrokatheter in NaCl Lösung. Das Polymer verfestigt sich als zusammenhängende Masse zuerst an der Oberfläche und bildet nachfolgend einen soliden, zusammenhängenden Embolus an der Katheterspitze, rechts: komplette Embolisation eines A. comm. posterior Aneurysmas am Gefäßsilikonphantom (Pfeil; Fa. Elastrat, Genf, Schweiz) mittels schrittweiser Injektionen von I-PVAL. Dabei wurden keine Adhäsionen von Polymer an den verwendeten Kathetern beobachtet.

Weitere in vitro Testungen erfolgten am Silikongefäßphantom für intrakranielle Aneurysmen

(Fa. Elastrat, Genf, Schweiz). Hier gelang die komplette Embolisation eines Aneurysmas der A. comm. posterior ohne Migration von Flüssigembolisat ins Trägergefäß (**Abb. 13 rechts**). Dabei blieb kein präzipitiertes Material an der Katheterspitze haften beim Zurückziehen.

3.1.2 Anwendung in vivo

3.1.2.1 Handhabbarkeit des Embolisats

I-PVAL konnte sehr gut bei Raumtemperatur ohne weitere Vorbereitungen genutzt werden. Während der Embolisation ließ sich die Verteilung des Polymers im Aneurysma unter Durchleuchtung gut nachverfolgen. Zu Beginn der Embolisation blieb I-PVAL an der Katheterspitze haften und bildete dann schrittweise einen festen Kern aus. Am Kathetermaterial wurden im Verlauf weder Undichtigkeiten von austretendem Flüssigembolisat noch ein Festhaften von Polymer beobachtet. Nach kompletter Polymerisation konnte der Mikrokatheter in allen Fällen leicht aus dem Aneurysma entfernt werden.

3.1.2.2 Angiografie und Primärergebnis der Embolisation

In **Tabelle 4** sind die erzielten Okklusionsraten, sowie die selten erfolgte Migration von Embolisat ins Trägergefäß dargestellt. Die mittlere Anzahl der Embolisationszyklen betrug hierbei 3.3 ± 0.8 (Range 2-5), die mittlere Okklusionsrate 96%.

Tab. 4: Unmittelbare angiografische Ergebnisse bei 6 Schweinen mit 12 Aneurysmen

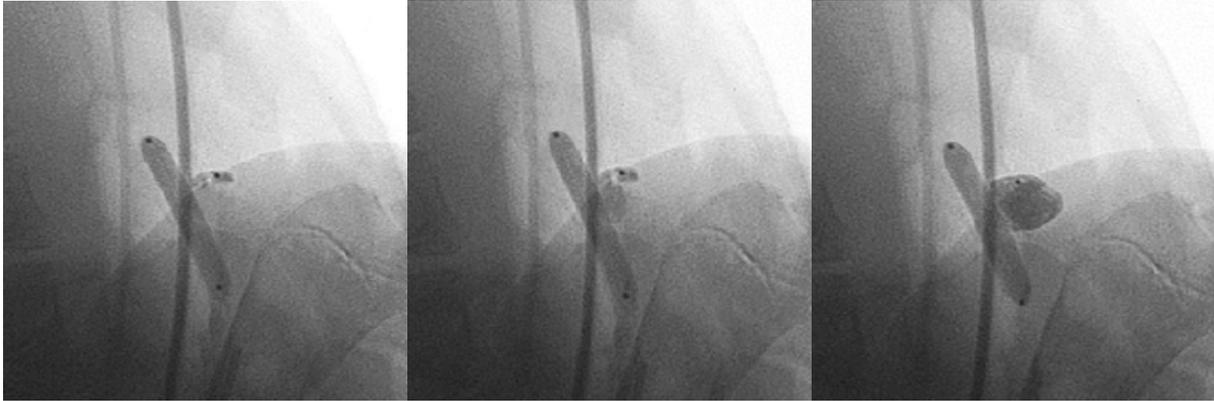
Schwein	Seite	Basis/Dom Verhältnis	Okklusions- Rate in %	Polymer Migration	Anzahl der Injektionen
1	R	0.80	100	nein	3
	L	0.70	100	ja	3
2	R	0.78	100	ja	4
	L	0.68	– ‡	– ‡	3
3	R	0.80	100	nein	3
	L	0.82	100	nein	4
4	R	0.94	100	nein	3
	L	0.75	80	nein	3
5	R	0.89	90	nein	2
	L	0.83	100	nein	5
6	R	0.62	90	nein	3
	L	0.81	100	nein	4
Mittel		0.79	96		3.3

‡ Polymer gelangte in Trägergefäß während der Embolisation und verschloss die A. carotis proximal des Aneurysmas

3.1.2.3 Embolisationsraten und Schwierigkeiten bei der Anwendung

Die mittlere Menge von I-PVAL lag bei $0.27 \pm 0.16\text{ml}$ (Range 0.1-0.5ml). Der Vorgang der schrittweisen Embolisation ist in **Abb. 14** anhand dreier Injektionszyklen dargestellt.

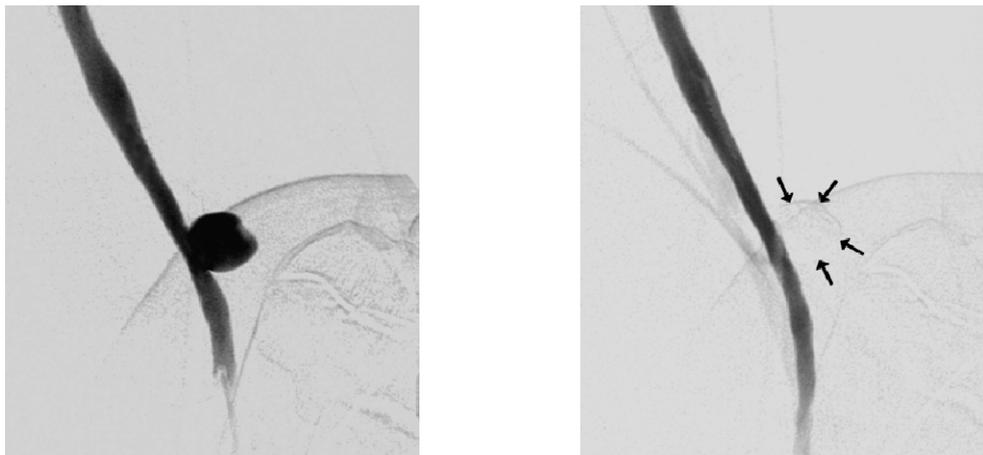
Abb. 14: Schrittweise Injektion von I-PVAL unter Fluoroskopie



Verteilung des gut sichtbaren Embolisates an der Spitze des Mikrokatheters unter temporärem Verschluss der Trägerarterie mittels Ballonkatheter, der die Aneurysmbasis überbrückt im 1. Injektionszyklus (links) und an der Aneurysmbasis im 2. Zyklus (mitte), so dass im 3. Zyklus (rechts) der gesamte restliche Anteil embolisiert werden konnte

In 2 Fällen war eine minimale Migration von Polymer in die A. carotis zu beobachten. Hierbei kam es jedoch nicht zu signifikanten Gefäßstenosen. In beiden Kontrollangiografien blieb die Trägerarterie durchgängig. Zwei Aneurysmen wurden nahezu komplett embolisiert (90%). Hier wäre eine weitere Embolisation zu riskant gewesen. In einem weiteren Fall wurde die Embolisation eines partiell embolisierten Aneurysmas (~80%) abgebrochen, da ein Thrombus an der Spitze des Ballonkatheters beobachtet wurde. Während einer Embolisation verursachte eine DMSO bedingte Undichtigkeit des Mikrokatheters (MicroFerret®, Cook Europa, Bjaeverskov, Dänemark) einen Austritt von Flüssigembolisat in die Trägerarterie, was zum Verschluss dieses Gefäßes führte. Deshalb wurde in allen Folgeembolisationen nur noch ein DMSO resistenter Mikrokatheter (Rebar® 14, ev3 Inc., Irvine, USA) benutzt. In keinem Fall hatte das jedoch klinische Folgen. Bis auf ein Tier tolerierten alle die chirurgischen und endovaskulären Eingriffe gut. Dieses Schwein verstarb aufgrund einer massiven Blutung aus einer Gefäßanastomose nach ansonsten komplikationsloser Embolisation. Die Embolisationen der 12 Aneurysmen gelang erfolgreich bei einer Rate primär kompletter Verschlüsse von 67% bei 8 Aneurysmen (**vgl. Abb. 15**).

Abb. 15: Digitale Subtraktionsangiogramme eines experimentellen breitbasigen Aneurysmas



links: DSA vor Embolisation (Aneurysma der linken A. carotis communis von Schwein Nr.1), rechts: DSA unmittelbar nach einer Embolisation mit Demonstration der kompletten Ausschaltung des Aneurysmas unter sauberer Rekonstruktion der aneurysmatragenden Gefäßwand (Pfeile umranden die Außenkontur des Aneurysmas)

Abb. 16: Angiografische Nachuntersuchung eines Aneurysmas 4 Wochen nach Embolisation



links: unsubtrahierte Angiografie mit Bestätigung eines persistenten und vollständigen Ausgusses mit Embolisat. Man beachte die Trennschicht zwischen dem Polymer und der Trägerarterie, was die Bildung einer Neointima vermuten lässt (Pfeile), rechts: MIP einer 16 Zeilen MZCTA, Das Aneurysma kann exakt von der A. carotis ohne störende Aufhärtungsartefakte abgegrenzt werden. Man beachte die Wiederherstellung des Lumens der Trägerarterie im Axialschnitt (oberer rechter Bildausschnitt)

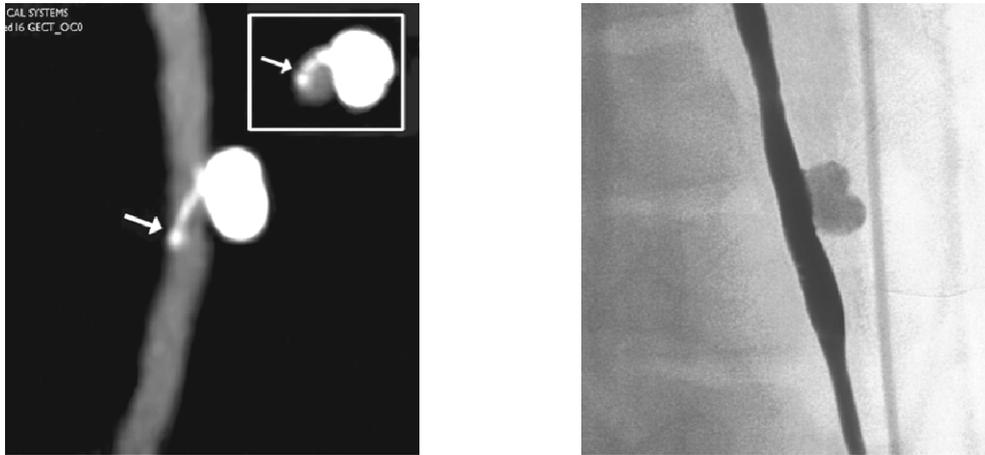
Während der follow-up Periode wurde keine spätere Gefäßokklusion festgestellt. Die Angiografien zeigten weder Veränderungen in der Konfiguration des Polymerausgusses, noch eine späte Rekanalisation (**Abb. 16 links**).

I-PVAL wies in der CT eine HU von 2228 auf, so dass mit diesem Flüssigembolisat erstmals artefaktfrei eine CT-Angiografie durchgeführt werden konnte. Hierbei konnte das Polymer gut von der benachbarten Arterie abgegrenzt werden (**Abb. 16 rechts**).

Außerdem war es mittels CTA möglich, eine minimale Protrusion von I-PVAL in die A. carotis zu erkennen (**Abb. 17 links**), was durch die DSA aufgrund der kontrastreich dargestellten

Arterie nicht möglich war (**Abb. 17 rechts**).

Abb. 17: Darstellung eines Aneurysmas mit verschiedenen Methoden

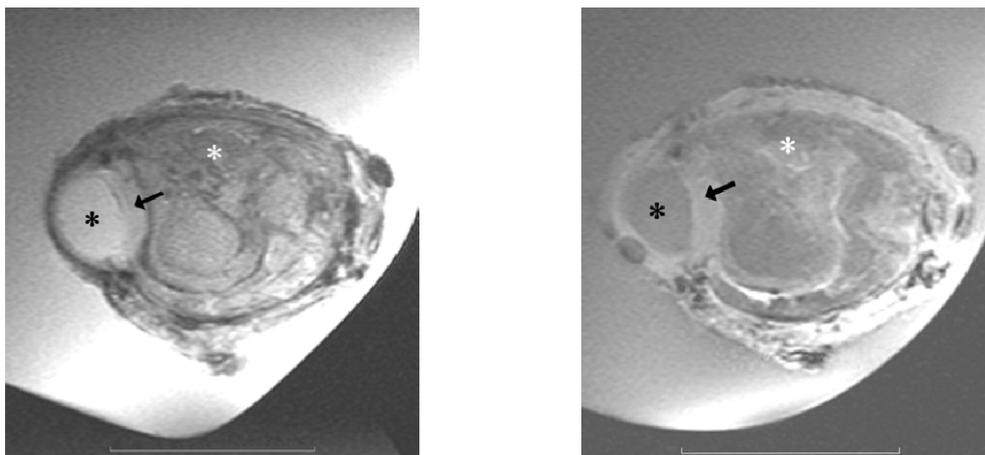


links: Das CT-Angiogramm 4 Wochen nach Embolisation lässt einerseits die komplette Okklusion des Aneurysmas mit I-PVAL erkennen, andererseits auch die Migration einer kleinen Menge des Flüssigembolisates entlang der vormaligen Position des Mikrokatheters (Pfeil). rechts: Die entsprechende DSA konnte diesen Reflux von Embolisat aufgrund des hohen Gefäßkontrastes nicht aufzeigen

3.1.2.4 Intraaneurysmatische Polymerverteilung in der Hochfeld-MRT

In der MRT stellte sich das Polymer in allen Sequenzen hypointens dar. Die Hochfeld-MRT bei 3 Tesla zeigte einerseits eine detaillierte Darstellung der Verteilung des Flüssigembolisates im Aneurysmaresektat sowie andererseits die Ausbildung einer Neointima (**Abb. 18**).

Abb.18: Resektat in 3T-MRT mit axialer T1-SE-(links) und 2D-GE-Sequenz (rechts)

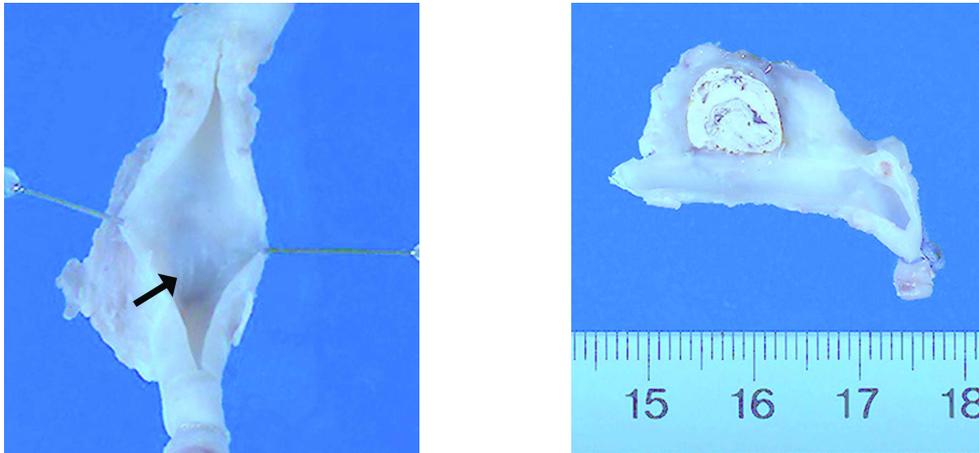


intraaneurysmatische Verteilung von I-PVAL (weißer Stern) unter hoher räumlicher Auflösung. Pfeil markiert die neu gebildete Gewebsschicht, welche den ursprünglichen Eingang des Aneurysmas bedeckt. Schwarzer Stern markiert das arterielle Lumen

3.1.2.5 Makroskopische Beurteilung

Die makroskopische Untersuchung der resezierten Aneurysmen ergab in 7 Fällen die komplette Bedeckung der Aneurysmabasis mit einer Bindegewebsschicht (**Abb. 19**).

Abb. 19: Makroskopische Ansicht des Resektates



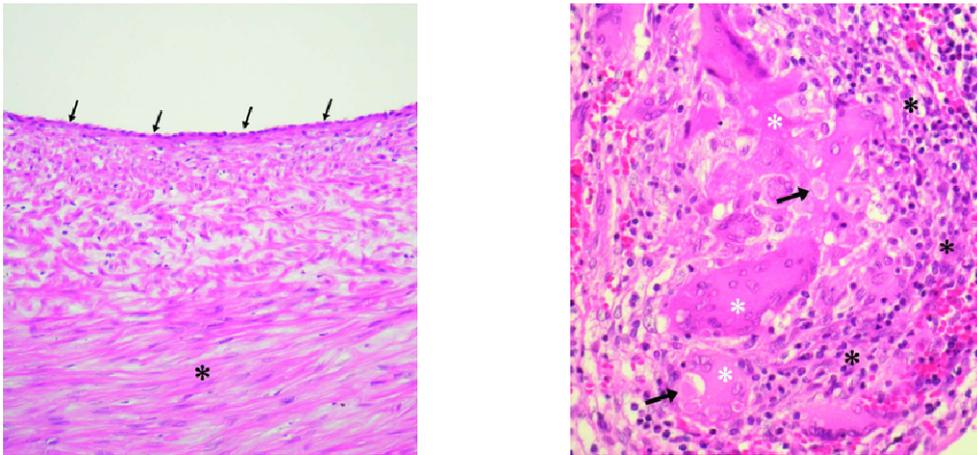
links: ursprüngliche Aneurysmabasis mit komplettem Überzug von einer Bindegewebsschicht (Pfeil)
rechts: längsgeschnittenes Aneurysma mit gut sichtbarer Polymerverteilung

In einem Fall eines komplett embolisierten Aneurysmas war ein inkompletter Bindegewebsüberzug auszumachen, in einem weiteren nahezu komplett verschlossenen Aneurysma fehlte dieser Überzug. Die makroskopische Ansicht des längsgeschnittenen Aneurysmas zeigte eine ähnlich strukturierte Polymerverteilung wie sie schon die 3T-MRT demonstrierte (**vgl. Abb. 19 mit 18**).

3.1.2.6 Histologische Beurteilung

Die mikroskopische Untersuchung der Neointima ergab, dass die weichen Gewebsmembranen im Bereich der Oberfläche von Polymermasse und der Trägerarterie hauptsächlich aus einer kräftigen Schicht neu formierter Fibroblasten bestand, wobei die Elastica van Gieson Färbung nur wenige Kollagen- und elastische Fasern zeigte (hier nicht dargestellt).

Abb. 20: Histologische Darstellung der Aneurysmen



links: Bildung einer Neointima aus neu formierten Fibroblasten (Stern) bedeckt von einer einzelligen Schicht von Endothelzellen an der Aneurysmabasis (Pfeile, H/E Färbung, Originalvergrößerung x200)
rechts: Intraaneurysmatische Entzündungsreaktion mit Lymphozyten und Histozyten (schwarze Sterne) sowie Fremdkörperriesenzellen (weiße Sterne) mit zytoplasmatischen Polymereinschlüssen (Pfeile, H/E Färbung, Originalvergrößerung x400, Schwein Nr. 2)

Diese weiche Gewebsschicht war mit einer einschichtigen Zelllage bedeckt, welche neu gewachsenen Endothelzellen entsprach (**Abb. 20 links**).

In keinem Fall wurden Zeichen einer Angionekrose gefunden. Die Beurteilung des intraaneurysmatischen Inhaltes ergab, dass weite Teile mit I-PVAL gefüllt waren. Der Rest enthielt Leukozyten, Lymphozyten und Fibroblasten in variabler Ausprägung. Der Grad der inflammatorischen Antwort variierte von minimal bis ausgeprägt im Fall von Schwein Nr. 2 mit rechtsseitigem Karotisverschluss, war aber gewöhnlich mild bis moderat (Grad 2-3, **Tabelle 5**) mit geringer oder fehlender Fremdkörperreaktion. Nur bei einem Aneurysma fand sich eine bemerkenswerte Zahl von Fremdkörperriesenzellen, welche zytoplasmatische Polymereinschlüsse zeigten (**Abb. 20 rechts**).

Tab. 5: Ergebnisse der histologischen Untersuchungen nach 4 Wochen

Schwein	Seite	Okklusionsrate in %	Neointimaformation	Entzündungsgrad	Fremdkörperriesenzellen
1	R	100	ja	moderat (°3)	keine
	L	100	ja	minimal (°1)	keine
2	R	100	ja†	moderat (°3)	zahlreich
	L	—‡	nein	deutlich (°4)	einige
3	R	100	nein	mild-moderat (°2-3)	wenige
	L	100	ja	mild (°2)	wenige
4	R	100	ja	minimal (°1)	keine
	L	100	ja	mild (°2)	wenige
5§	R	—	—	—	—
	L	—	—	—	—
6	R	100	nein	minimal (°1)	keine
	L	100	ja	mild (°2)	keine

— nicht erhoben, † Hyperplasie der Intima, ‡ Polymer gelangte ins Trägergefäß während der Embolisation und verschloss die A. carotis proximal des Aneurysmas, § Schwein erlitt letale Nachblutung aus Gefäßanastomose

3.1.2.7 Hämatologische Beurteilung

Es wurden keine signifikanten Änderungen von Herzfrequenz und EKG beobachtet, die mit der Applikation von DMSO in Zusammenhang gebracht werden konnten. Parameter, die eine Hämolyse durch DMSO anzeigen könnten, wurden vor und nach Embolisation aufgenommen. Die Mittelwerte sind in **Tabelle 6** gegenübergestellt. Diese Werte sind statistisch nicht signifikant.

Tab. 6: Mittelwerte der Hämolyseparameter vor und nach neuroradiologischer Intervention

Hämolyseparameter	vor Embolisation	nach Embolisation	Signifikanz
Hämoglobin (Hb)	9.1 ± 1.1 g/dl	8.9 ± 1.4 g/dl	p=0.786
freies Hämoglobin (fHb)	14.8 ± 4.4 mg/dl	15.3 ± 6.5 mg/dl	p=0.496
Laktatdehydrogenase (LDH)	222.9 ± 44.6 U/l	169.1 ± 42.3 U/l	p=0.273

3.2 Resultate der Untersuchungen zur Angiotoxizität am Rete mirabile

3.2.1 Hämodynamik und Laborparameter

Es konnten keine signifikanten Änderungen in Bezug auf Blutdruck, Herzfrequenz, EKG oder Hämolyseparameter beobachtet werden, welche den untersuchten Substanzen zuzuordnen gewesen wären. Es bestand eine erhebliche Variation bei Blutdruck und Herzfrequenz (90/60

mm Hg diastolisch und 160/110 mm Hg systolisch, zwischen 110 und 160 Schlägen pro Minute), was eher auf die natürlichen Variabilität der Schweine und die unterschiedlichen Tiefe der bestehenden Injektionsnarkose zurückzuführen war. Trotz dieser individuellen Unterschiede lag die Range bei den Schweinen vor und nach Applikation bei nur ca. 5%. Berücksichtigt man die Variationen der Tiere und die intrinsischen Fehler der Messungen, die mit unterschiedlichen Anwendungsmaterialien erfolgten, so resultierten keine signifikanten Änderungen der o.g. Parameter, denn dazu hätten die Schwankungen mindestens 10% betragen müssen (Chaloupka et al., 1999). Das EKG zeigte Sinusrhythmen und gelegentlich eine Sinustachykardie. Keine Arrhythmien oder Ektopien wurden beobachtet, obwohl einige Tiere unspezifische ST-Strecken- und T-Wellen-Veränderungen zeigten, was für diese anästhesiologischen Verhältnisse aber als normal angesehen werden konnte. Nach Infusion von physiologischer NaCl-Lösung oder einem der Lösungsmittel konnte keine beweisende Veränderung im Sinne vermehrter Ektopien, Tachy- oder Bradyarrhythmien oder Zeichen myokardialer Ischämie (Q-Zacken, ST-Streckenhebungen, T-Negativierungen) beobachtet werden. Keine wegweisenden Änderungen der Hämolyseparameter zeigten sich nach Infusion der Lösungsmittel (**Tabelle 7**). Diese Werte sind statistisch nicht signifikant.

Tab. 7: Mittelwerte der Hämolyseparameter vor und nach Applikation der Lösungsmittel

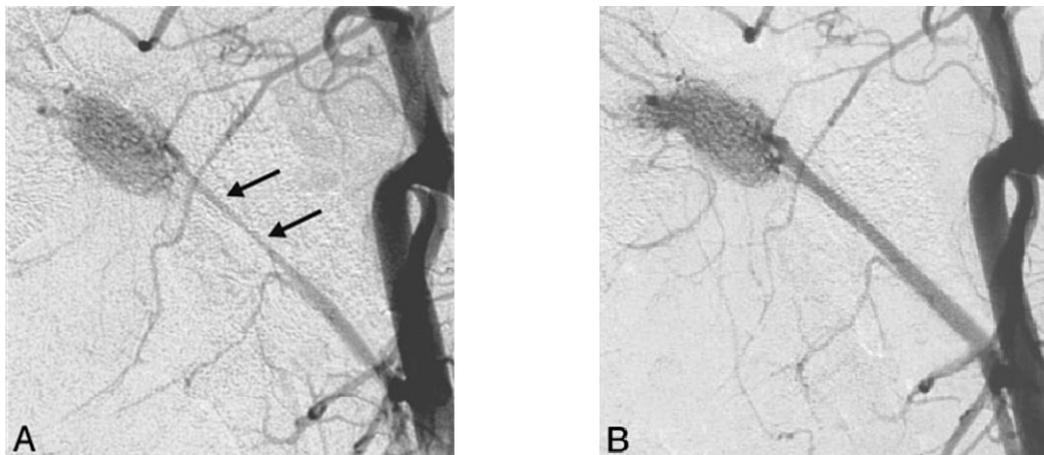
Hämolyseparameter	vor Applikation	nach Applikation	Signifikanz
Hämoglobin (Hb)	9.0 ± 0.9 g/dl	8.9 ± 1.1 g/dl	p=0.646
freies Hämoglobin (fHb)	17.2 ± 8.7 mg/dl	15.9 ± 10.2 mg/dl	p=0.929
Laktatdehydrogenase (LDH)	521.4 ± 104.7 U/l	501.4 ± 80.7 U/l	p=0.347

3.2.2 Angiografie

Bei unkomplizierter Katheterisierung ohne technische Schwierigkeiten resultierte angiografisch kein sichtbarer Vasospasmus bei der Infusion von physiologischer Kochsalzlösung, jedoch unterschiedlich ausgeprägte vorübergehende Vasospasmen aller Grade bei der Infusion der einzelnen Lösungsmittel. Nur bei einem Schwein, bei dem DMSO infundiert wurde, konnte auch nach Ablauf der 30 Minuten Nachkontrollzeit einen anhaltender Vasospasmus Grad 1 beobachtet werden. Um den Vergleich der einzelnen Eigenschaften der untersuchten Lösungsmittel zu erleichtern, wurde der individuelle und durchschnittliche Vasospasmus-Score, sowie die durchschnittliche Dauer des Vasospasmus erhoben. Die Resultate sind in **Tabelle 8**

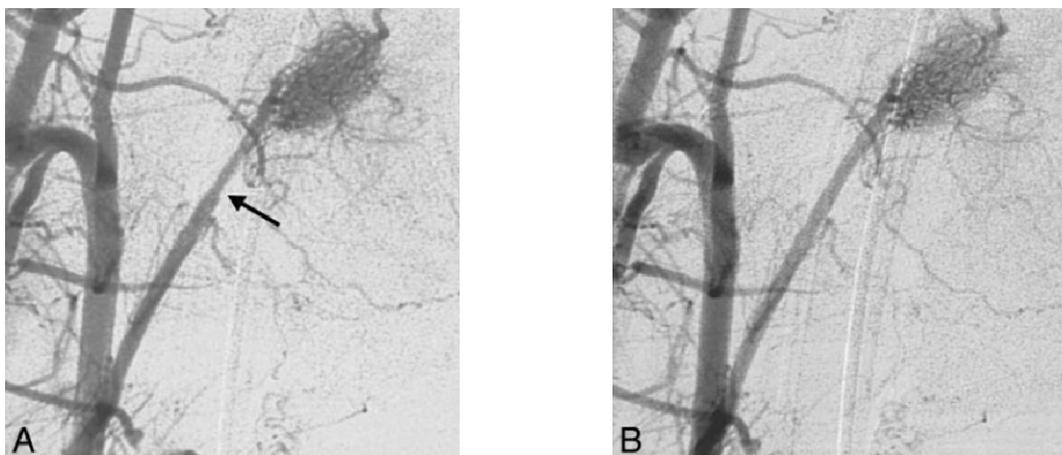
zusammengefasst. DMSO induzierte den ausgeprägtesten Vasospasmus nach 3 Minuten mit der längsten durchschnittlichen Dauer im Vergleich aller angewendeten Lösungsmittel. Der mittlere Vasospasmus-Score für DMSO lag nach 3 Minuten bei 2.9, während sich der durchschnittliche DMSO induzierte Vasospasmus nicht vor Ablauf von 17.3 Minuten löste (**Abb. 21**). Diese Beobachtungen decken sich mit in der Vergangenheit veröffentlichten Untersuchungen (Chaloupka et al., 1999). Der Vasospasmus in Zusammenhang mit der Infusion von Solketal®, Ethyl Laktat und Glycofurol 75® war moderat und weniger ausgeprägt, verglichen mit dem von DMSO.

Abb. 21: DSA mit Darstellung des Vasospasmus der A. pharyngea ascendens 3 Minuten nach superselektiver Katheterisierung und Infusion von 0.8 ml DMSO über 60 Sekunden



A: Vasospasmus Grad 3 (Pfeile)
 B: Komplette Rückbildung des Vasospasmus nach 23 Minuten postinfusionem

Abb. 22: DSA mit Darstellung des Vasospasmus der A. pharyngea ascendens 3 Minuten nach Infusion von 0.8 ml DMI über 60 Sekunden



A: Vasospasmus Grad 1 (Pfeil)
 B: Komplette Rückbildung des Vasospasmus nach 8 Minuten postinfusionem

Der durchschnittliche Vasospasmus-Score nach 3 Minuten lag bei 2.6 für Ethyl Laktat und Solketal® und 2.0 für Glycofurol 75®. Im Gegensatz zu DMSO löste sich der induzierte Vasospasmus bei den einzelnen Lösungsmitteln schneller nach durchschnittlich 8 Minuten bei Glycofurol 75® und Solketal® und 9.3 Minuten bei Ethyl Laktat. Die Lösungsmittel, welche den geringgradigsten und kürzesten Vasospasmus erzeugten, waren DMI und NMP. Die durchschnittlichen Vasospasmus-Scores nach 3 Minuten waren 1.0 für DMI und 0.8 für NMP. Die durchschnittliche Dauer des Vasospasmus nach DMI oder NMP lag bei 4.8 bzw. 3.7 Minuten (**Abb. 22**). Außerdem stellten DMI und NMP die einzigen Substanzen dar, die bei allen durchgeführten Infusionen in jeweils 2 Fällen überhaupt keinen Vasospasmus erzeugten.

Tab. 8: Statistische Analyse der Vasokonstriktion

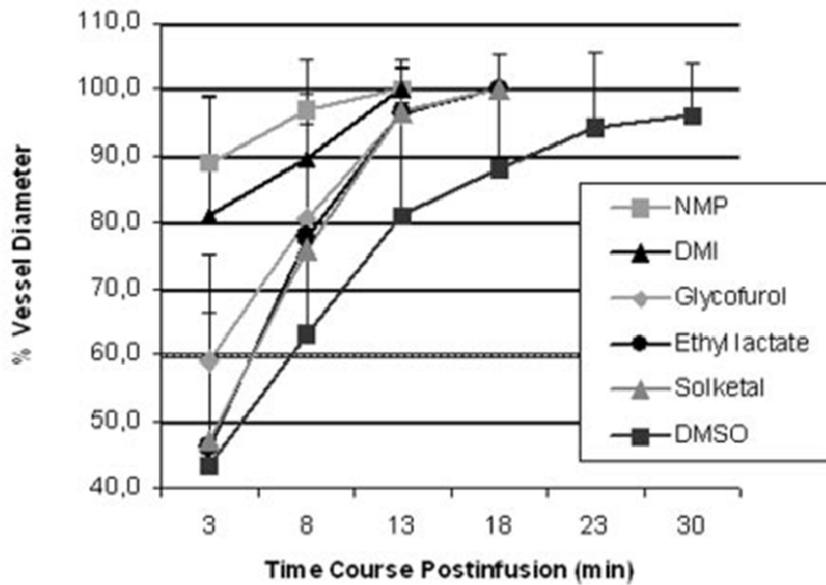
Lösungsmittel	Vasokonstriktion nach 3 Minuten in %	Ø Vaso- konstriktion nach 3 Minuten in %	Vasospasmus-Score nach 3 Minuten	Ø Vaso- spasmus-Score nach 3 Minuten	Ø Dauer des Vasospasmus in Minuten
DMSO	50, 82, 36, 68	59.0	2,5, 4, 2, 3	2.9	19.1
Ethyl Laktat	50, 82, 40, 42	53.5	2,5, 4, 2, 2	2.6	11.8
Solketal	50, 41, 53, 59	50.8	2,5, 2, 3, 3	2.6	10.5
Glycofurol 75	65, 45, 21, 36, 38	41.0	3, 2, 1, 2, 2	2.0	10.5
DMI	0, 32, 23, 39, 0	18.8*	0, 2, 1, 2, 0	1.0	5.9*
NMP	28, 0, 14, 0, 17, 10	11.5*	2, 0, 1, 0, 1, 1	0.8	5.0*

* P <0.05, Mann-Whitney Test, Vergleich mit korrespondierenden Werten bezogen auf DMSO

Die zeitlichen Verläufe der durch die Lösungsmittel induzierten Vasospasmen bei 28 Messungen sind in **Abbildung 23** grafisch dargestellt. Unter allen untersuchten Lösungsmitteln provozierte DMSO den ausgeprägtesten initialen Vasospasmus, der sich am langsamsten wieder löste, während DMI und NMP nur einen leichten Vasospasmus erzeugten, der sich schnell wieder zurückbildete. Von den angiografischen Ergebnissen ausgehend konnten die untersuchten 6 Lösungsmittel in 3 Gruppen eingeteilt werden:

- DMSO induzierte den ausgeprägtesten und langanhaltendsten Vasospasmus aller 6 Lösungsmittel
- Ethyl Laktat, Glycofurol 75® und Solketal® induzierten alle einen geringgradigeren Vasospasmus, der sich im Gegensatz zu DMSO schneller zurückbildete
- DMI und NMP bewirkten einen nur minimalen Vasospasmus, der sich sehr schnell wieder zurückbildete

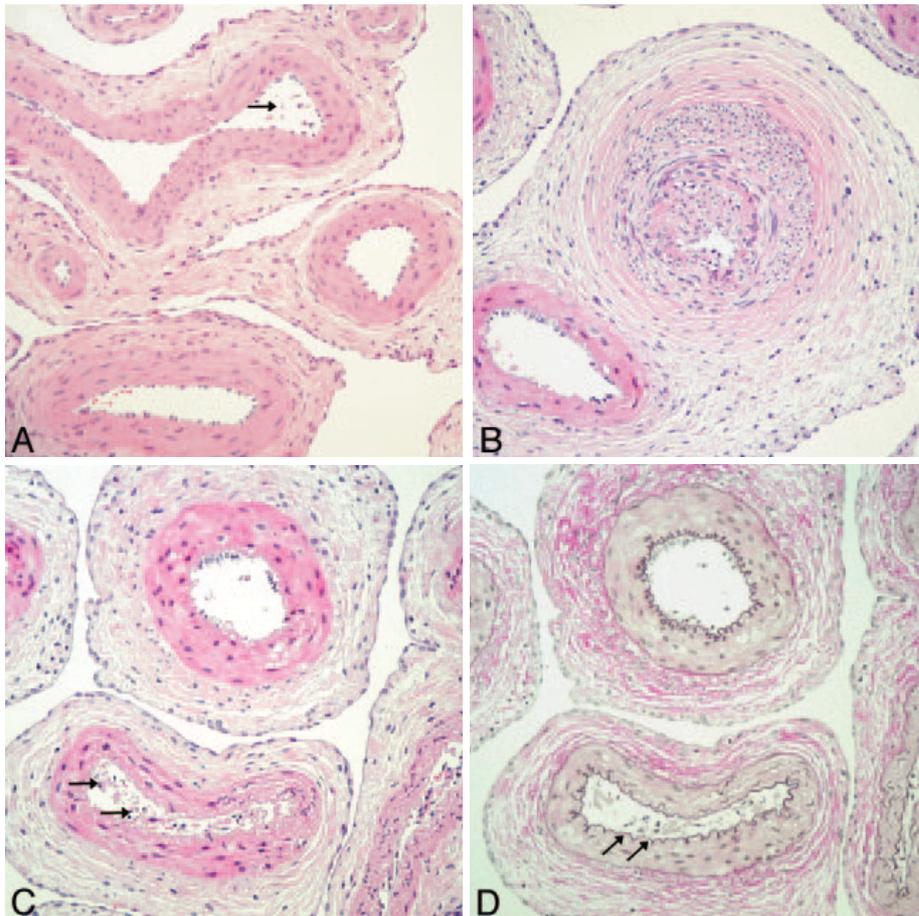
Abb. 23: Änderung des Gefäßdurchmessers des Rete mirabile beim Schwein in Prozent über den zeitlichen Verlauf in Abhängigkeit vom jeweiligen Lösungsmittel



3.2.3 Makroskopische und histopathologische Beurteilung

Alle entnommenen Resektate waren makroskopisch unauffällig und zeigten keinerlei Zeichen von fokaler Thrombose oder Angionekrose. Von den Hirnpräparaten wurden histologische Schnitte angefertigt und ebenfalls makroskopisch auf Enzephalomalazie oder Subarachnoidalblutungen untersucht. In keiner Probe wurden Auffälligkeiten gefunden. Die mikroskopische Untersuchung zeigte in den meisten Fällen normal konfigurierte Retearterien. Histopathologische Veränderungen waren meist unspezifisch. Hier dominierten partielle Endothelablösungen, welche vereinzelt in einigen Arterien sichtbar waren (**Abb. 24A**). Bei einem Rete, welches Glycofurol 75® ausgesetzt war, zeigten sich teilweise Hyperplasien der Arterienwand, welche alle Schichten betraf (**Abb. 24B**) und sich nicht durch die akute toxische Wirkung des Lösungsmittels erklären lässt. Mehrere Mikroarterien zeigten eine ausgeprägtere endotheliale Ablösung als es im Vorfeld beschrieben wurde, aber nur einseitig an einem Rete, welches mit Solketal® infundiert wurde (**Abb. 24C**). Demzufolge könnte dieses Ergebnis durch die Infusion von Solketal® bedingt sein.

Abb. 24: Histopathologische Veränderungen am Rete mirabile des Schweins nach Infusion von jeweils 0.8 ml Lösungsmittel über 60 Sekunden



A: Separation von einigen Endothelzellen in einer retinalen Arterie (Pfeil, Hämatoxylin-Eosin; Original Vergrößerung x200) nach Infusion von DMSO

B: Rechtsseitiges Rete von Schwein Nr. 8 nach Infusion von Glycofurool 75® zeigt eine Hyperplasie der Arterienwand, welche alle Schichten erfasst (Hämatoxylin-Eosin; Original Vergrößerung, x200)

C: Linksseitiges Rete von Schwein Nr. 12 nach Infusion von Solketal® zeigt Endothelablösungen einiger Mikroarterien (Pfeile, Hämatoxylin-Eosin; Original Vergrößerung, x200)

D: Man beachte die intakte Lamina elastica interna im Gefäßinneren (Pfeile, Elastica van Gieson; Original Vergrößerung, x200)

Die Elastica van Gieson-Färbung schließt eine Unterbrechung der Lamina elastica interna oder eine Verletzung der arteriellen Wand aus (**Abb. 24D**). Histopathologische Zeichen einer Angionekrose, Fibrinablagerung, Einblutung, Ruptur der Lamina elastica interna oder einer akuten zellulären Inflammation wurden in keiner der untersuchten Proben gefunden.

3.3 Anwendbarkeit von I-PVAL gelöst in NMP

3.3.1 Voruntersuchungen in vitro

Die besten Präzipitationseigenschaften zeigte eine 40%ige Lösung (Polymergewicht/ Lösungsmittelgewicht) von I-PVAL in NMP. Sie war ebenso viskös, wie leicht durch den

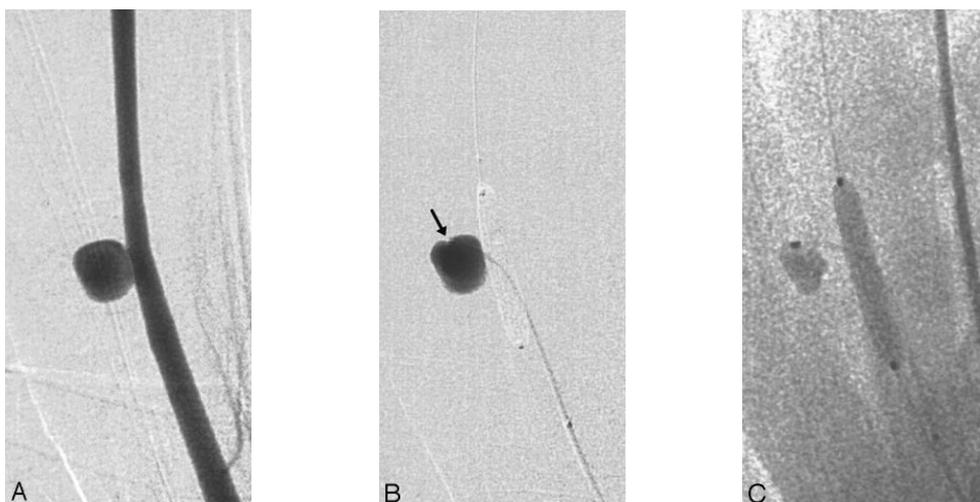
Mikrokatheter injizierbar und verfestigte sich nach Kontakt mit Flüssigkeit rasch. Ex vivo ließen sich zunächst keine Unterschiede im Präzipitationsverhalten im Vergleich zu I-PVAL gelöst in DMSO erkennen.

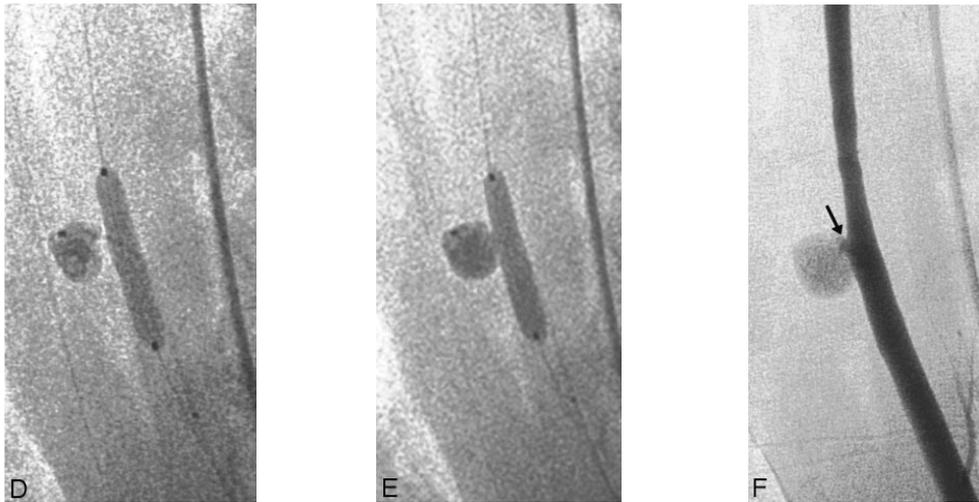
3.3.2 Anwendung in vivo

3.3.2.1 Anwendung und Handhabbarkeit des Embolisates

Das Embolisat, bestehend aus I-PVAL und NMP, kann bei Raumtemperatur gelagert und ohne Vorbereitung wie etwa Erhitzen, Mischen oder Zusatz röntgendichter Substanzen angewendet werden. Der mittlere Durchmesser des operativ geschaffenen künstlichen Aneurysmalumens betrug $9.2 \pm 2.1\text{mm}$, der mittlere Basisdiameter war $6.6 \pm 1.3\text{mm}$ und der mittlere durchschnittliche Quotient von Hals zu Fundus $0.73 \pm 0.09\text{mm}$. Die mittlere injizierte Menge Embolisat betrug $0.26 \pm 0.07\text{ml}$ (Range 0.15 – 0.4ml). Es wurden durchschnittlich 4.1 ± 1.4 Embolisationszyklen benötigt. Alle 14 Embolisationen waren technisch gut durchführbar, der Mikrokatheter ließ sich stets problemlos aus dem embolisierten Aneurysma entfernen. Eine primär komplette Okklusion wurde bei 71% (n=10) und eine nahezu vollständige Okklusion (90%–95%) bei 29% (n=4) erreicht. Daraus resultierte eine mittlere Embolisationsrate von 98% (**Abb. 25**). Die geringste Okklusionsrate zeigte sich bei einem Aneurysma mit geringgradiger Dissektion der Gefäßanastomose während der Intervention. Hier wurde nach einer Embolisation von 90% des Aneurysmainhaltes bewusst abgebrochen (Schwein Nr. 1, rechts; vgl. **Tabelle 9**).

Abb. 25: Embolisation eines experimentellen breitbasigen Aneurysmas mit I-PVAL





A: DSA der A. carotis communis eines experimentell erzeugten Aneurysmas (Schwein Nr. 6, rechts)

B: Die Aneurysmografie präembolisationem bestätigt den Stillstand des Blutflusses während ein größenkompatibler inflatierter Ballonkatheter die Aneurysmabasis passager überbrückt (Pfeil markiert Spitze des Mikrokatheters im Aneurysmalumen)

C: 1. Injektionszyklus mit Polymer, I-PVAL wird über die ersten 2 Minuten einer Totalokklusionszeit der A. carotis von 5 Minuten injiziert. Man beachte die gute Sichtbarkeit von I-PVAL an der Katheterspitze unter Fluoroskopie

D: 2. Zyklus der Polymerinjektion, die Embolisatmasse wächst um den Mikrokatheter herum und füllt schrittweise das Aneurysmalumen aus

E: 3. Zyklus der Polymerinjektion, nachdem I-PVAL letztendlich das Aneurysma komplett ausfüllt

F: Die unmittelbar postembolisationem durchgeführte DSA demonstriert die nahezu vollständige Okklusion des Aneurysmas mit einem kleinen Restlumen an der distalen Basis an der vormaligen Lageposition des Mikrokatheters (Pfeil)

Die Injektionen konnten sehr präzise erfolgen aufgrund der ausreichenden Röntgensichtbarkeit unter Fluoroskopie. Das intrinsische Jod in I-PVAL bewirkt diesen Effekt (**Abb. 25C-E**). Das ideale Präzipitationsmuster entsteht durch die schnelle initiale Verfestigung an der Katheterspitze beim ersten Embolisationszyklus (**Abb. 25C**), was bei nachfolgenden Embolisationszyklen eine kontrollierte, schrittweise Füllung des Aneurysmalumens bewirkt (**Abb. 25D-E**). Nur in einem Fall beobachteten wir bei kompletter initialer Embolisation, dass I-PVAL in die A. carotis übertrat, aber keine signifikante Stenose hervorrief (Schwein 2, links; **vgl. Tabelle 9**). Eine Angiografie im follow-up konnte einen späten arteriellen Verschluss ausschließen. Alle Schweine bis auf ein Tier tolerierten die chirurgischen und interventionellen Manipulationen gut. Dieses Schwein (Nr. 3) erlitt eine letale Nachblutung unter Antikoagulation aus einer Gefäßanastomose nach primär unauffälliger Embolisation. Die Ergebnisse der angiografischen Beurteilung sind in **Tabelle 9** dargestellt.

Tab. 9: Unmittelbare Resultate nach Embolisation ermittelt durch Angiografie

Schwein	Seite	Basis/Dom Verhältnis	Okklusions- rate	Anzahl der Injektionen	ml injizierten Polymers	Komplika- tionen
1	R	0.62	90	3	0.28	Dissektion
	L	0.81	100	4	0.2	-
2	R	0.79	95	4	0.2	-
	L	0.9	100	3	0.4	kleinere Blutung
3	R	0.74	100	4	0.15	letale Nachblutung
	L	0.76	100	4	0.3	letale Nachblutung
4	R	0.73	100	4	0.3	-
	L	0.64	100	4	0.25	-
5	R	0.62	100	8	0.35	-
	L	0.74	95	5	0.25	-
6	R	0.62	95	3	0.28	-
	L	0.75	100	3	0.2	-
7	R	0.62	100	3	0.3	-
	L	0.81	100	4	0.25	-
Mittel		0.73	98	4.1	0.26	

3.3.2.2 Hämodynamik und Laborparameter

Bei keinem der Tiere kam es zu signifikanten Änderungen der Herzfrequenz oder des EKG (Arrhythmien oder Ektopien) während der Embolisation als Zeichen für Unverträglichkeiten des Lösungsmittels NMP. Die Hämolyseparameter Hämoglobin (Hb), freies Hämoglobin (fHb) und Laktatdehydrogenase (LDH) wurden vor und nach Embolisation erhoben. Signifikante Unterschiede vor und nach der Embolisation fanden sich hierbei nicht (**Tabelle 10**).

Tab. 10: Mittelwerte der Hämolyseparameter vor und nach Applikation von NMP

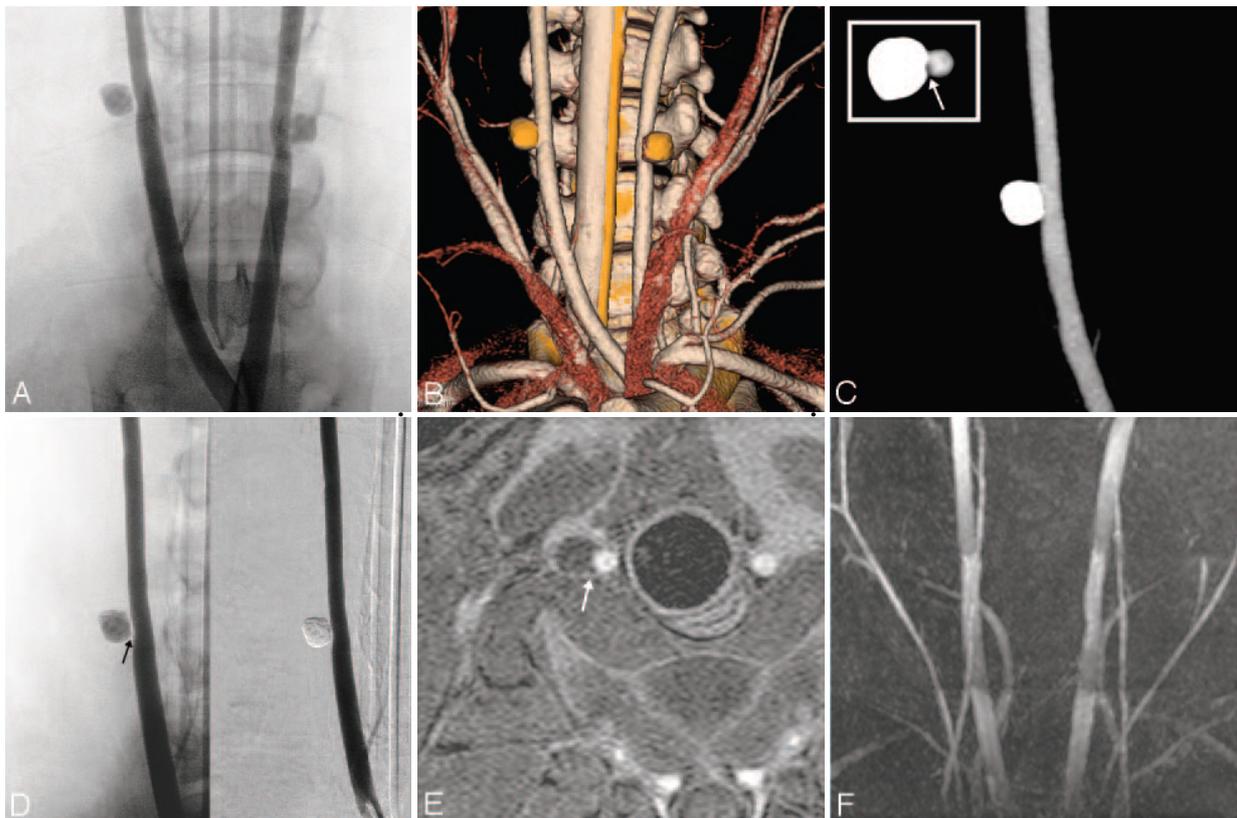
Hämolyseparameter	vor Applikation	nach Applikation	Signifikanz
Hämoglobin-Hb	8.6 ± 1.0 g/dl	8.3 ± 1.2 g/dl	p=0.343
freies Hämoglobin-fHb	18.0 ± 17.5 mg/dl	15.8 ± 12.3 mg/dl	p=0.344
Laktatdehydrogenase-LDH	531.8 ± 65.6 U/l	487.6 ± 44.4 U/l	p=0.225

3.3.2.3 Vier Wochen follow-up

Die Angiografie im Rahmen der Nachuntersuchung zeigte einen vollständigen Ausguss der Aneurysmen. Alle waren komplett okkludiert (**Abb. 26A**). Hier wird deutlich der Erhalt der

Durchgängigkeit der Trägerarterie dokumentiert. Es konnte kein später Verschluss nachgewiesen werden. In der vor der Angiografie durchgeführten MZCTA sind keine Aufhärtingsartefakte vom Polymer erzeugt worden. Die mit I-PVAL gefüllten Aneurysmen zeigten Dichtewerte zwischen 2500 und 3000 HU. Somit konnten die Aneurysmen gut von der Trägerarterie abgegrenzt werden, was wiederum eine präzise und detaillierte Darstellung der embolisierten Aneurysmen in axialen Schnittbildern und 3D Rekonstruktionen mit hoher räumlicher Auflösung ermöglichte (**Abb. 26B**) und die angiografischen Ergebnisse bestätigte.

Abb. 26: Follow-up nach 4 Wochen



A: Das Angiogramm vom Truncus bicaroticus 4 Wochen nach Embolisation

B: Volumen Rendering Rekonstruktion eines 16-Zeilen-CT-Angiogramms (MZCTA)

C: Maximum-Intensitäts-Projektion (MIP) der MZCTA zeigt exakt die rechte A. carotis zur genaueren Gefäßbeurteilung

D: Das Angiogramm der rechten A. carotis bestätigt die Ergebnisse der MZCTA, zeigt jedoch die Einlagerung von Weichgewebe deutlicher (Pfeil)

E: axiale gadoliniumverstärkte Turbo-3D-FSGE (fast spoiled gradient echo) MR-Bildgebung

F: 3D-TOF (time-of-flight) MR-Angiografie der A. carotis; keine intraaneurysmatischen Flusssignale wurden beobachtet

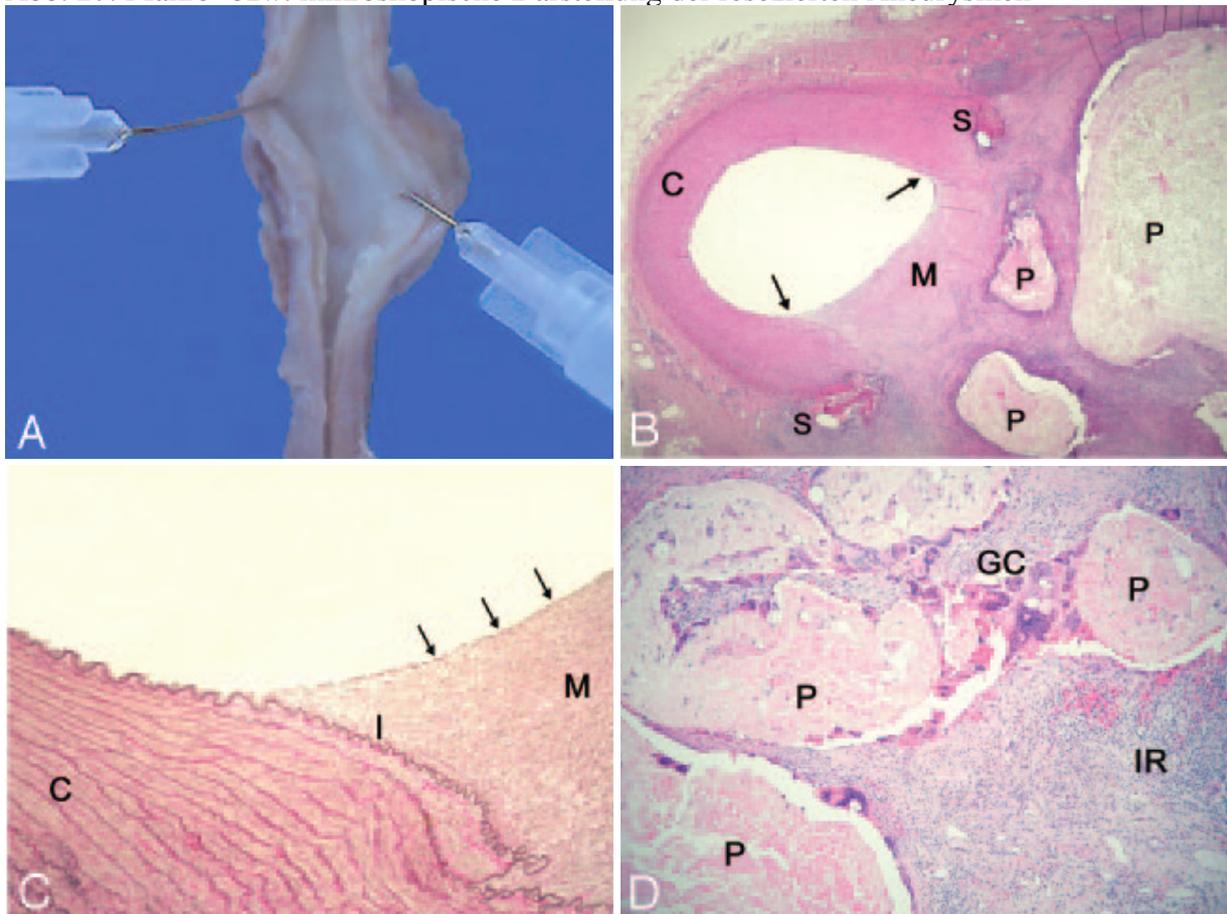
Bei eingehender Betrachtung des Trägergefäßes auf der Darstellung aus dem Postprocessing wird eine Scheidewand zwischen Embolisatguss und Karotis deutlich, was die Bildung einer

Neointima nahe legt (**Abb. 26C** Pfeil), wobei dieser Effekt am deutlichsten in der unsubtrahierten Angiografie demonstriert wird (**Abb. 26D** Pfeil). In der MRT erscheint I-PVAL hypointens in T1-Wichtung und hyperintens in T2-gewichteten Bildern (**Abb. 26E**). Es erlaubt eine detaillierte Beurteilung des Polymerausgusses und demonstriert somit die ideale Wiederherstellung der arteriellen Gefäßwand (Pfeil). Die Durchgängigkeit der Trägerarterie wird gut durch die MRA dokumentiert und es zeigen sich keine Flussturbulenzen an der ursprünglichen Aneurysmabasis (**Abb. 26F**). In der MR-Bildgebung zeigten sich durchgängig keine relevanten polymerbedingten Suszeptibilitätsartefakte.

3.3.2.4 Makroskopische und histopathologische Beurteilung

Die makroskopische Untersuchung der resezierten Aneurysmen und Trägergefäße konnte arterielle Thrombosierungen wie auch Gefäßverschlüsse in allen Fällen ausschließen. Wie auch in der 1. Studie beschrieben, zeigte sich die ursprüngliche Aneurysmabasis vollständig von einer Bindegewebsschicht bedeckt (**Abb. 27A**).

Abb. 27: Makro- bzw. mikroskopische Darstellung der resezierten Aneurysmen



A: Makroskopische Ansicht der komplett von einer Bindegewebsschicht überzogenen Aneurysmabasis vom Arterienlumen aus gesehen

B: Mikroskopisches Schnittpräparat vom Arterienlumen mit embolisierendem Aneurysma, welches den glatten Übergang vom arteriellen Endothel zu einer neu formierten, aus fibrösem Bindegewebe bestehenden Membran zeigt (Pfeile, Hämatoxylin-Eosin, Originalvergrößerung x20); C, Arterienwand (A. carotis); M, Bindegewebsmembran; S, Nahtmaterial; P, Polymereinschlüsse

C: Bildung einer Neointima, bestehend aus Fibroblasten und bedeckt von einer einschichtigen Lage von Endothelzellen (Pfeile). Man beachte die Unterbrechung der Membrana elastica interna (I) innerhalb der Neointima (Elastica van Gieson; Originalvergrößerung, x100) C, Arterienwand (A. carotis); M, Bindegewebsmembran

D: Intraaneurysmatische Entzündungsreaktion mit überwiegend Lymphozyten und Histiozyten (IR). Man beachte die zahlreichen vielkernigen Fremdkörperriesenzellen (GC), welche das eosinophile embolische Material umranden, als auch die vielen Entzündungszellen in den Polymerfragmenten (Hämatoxylin-Eosin, Originalvergrößerung, x100)

Die mikroskopische Analyse in niedriger Vergrößerung zeigt einen glatten Übergang vom Endothel der A. carotis zu einer neu formierten Membran, welche hauptsächlich aus fibrösem Bindegewebe besteht (**Abb. 27B**, Pfeile). Es wurden keine Zeichen von Entzündungsreaktionen oder von Angionekrosen bzw. Fibrinablagerungen in der Arterienwand, außer in der Nähe des Nahtmaterials gefunden (**Abb. 27B**). Die histologische Untersuchung der ursprünglichen Aneurysmabasis zeigte, dass die Membran oft schon von einem einschichtigen Endothel überzogen war, das einer Neointima ähnelte, aber keine Lamina elastica interna enthielt (**Abb. 27C**). Die Beschaffenheit des Polymers im Aneurysmainneren war spöngiös und Anteile davon waren größtenteils eingeschlossen von Lymphozyten, Histiozyten, Makrophagen und zahlreichen vielkernigen Fremdkörperriesenzellen. Diese leichte, reaktive Gewebsreaktion war immer auf das Aneurysmalumen beschränkt (**Abb. 27D**). Eine Zusammenfassung der histopathologischen Ergebnisse liefert **Tabelle 11**.

Tab. 11: Resultate des 4 Wochen follow-up mit histopathologischer Auswertung

Schwein	Seite	Okklusionsrate	Neointima	Entzündungsreaktion	Fremdkörperriesenzellen
1	R	100	ja	moderat (°3)	zahlreich
	L	100	ja	moderat (°3)	zahlreich
2	R	100	ja	moderat (°3)	zahlreich
	L	100	ja	moderat (°3)	zahlreich
3 *	R	-	-	-	-
	L	-	-	-	-
4	R	100	ja	moderat (°3)	zahlreich
	L	100	ja	milde (°2)	einige
5	R	100	ja	moderat (°3)	zahlreich
	L	100	ja	moderat (°3)	zahlreich
6	R	100	ja	moderat (°3)	zahlreich
	L	100	ja	moderat (°3)	zahlreich
7	R	100	ja	milde (°2)	einige
	L	100	ja	moderat (°3)	zahlreich

*: dieses Tier erlitt eine letal endende Nachblutung

4. Diskussion

Die endovaskuläre Embolisation wird seit Mitte der 1990er Jahre routinemäßig genutzt, um intrakranielle Aneurysmen zu behandeln. Nach der ISAT-Studie ergab sich, dass die Behandlung intrakranieller Aneurysmen mit Coils in eine signifikant geringere Patienten-Morbiditätsrate mündete im Vergleich zum mikrochirurgischen Clipping unter der Voraussetzung, dass die behandelten Aneurysmen für beide Methoden geeignet waren (Molyneux et al., 2002). Diese Technik hat aufgrund ihrer Noninvasivität im Vergleich zur chirurgischen Intervention weite Verbreitung gefunden und ist gegenwärtig die geläufigste und effektivste endovaskuläre Methode zur Aneurysmenbehandlung (Brilstra et al., 1999; Riley et al., 2011). Der Einsatz von Mikrokathetern, flexiblen Stents und die Ballonokklusion konnten zum Vormarsch dieses Verfahrens bei der Okklusion von Hirnaneurysmen beitragen, die früher nur offen chirurgisch zugänglich waren (Higashida et al., 1991; Linfante et al., 2007). Seit die Möglichkeit besteht, neurovaskuläre Embolisationen routinemäßig durchzuführen, wurden diverse Embolisationsmaterialien eingeführt mit einer Vielzahl von endovaskulären Coils zur Behandlung intrakranieller Aneurysmen. Einige enthalten die weiter oben erwähnten Hydrogelbeschichtungen oder -füllungen, um eine biologische Aktivität auszulösen oder die Packungsdichte im Aneurysma zu erhöhen (Arthur et al., 2005; Bendszus et al., 2006; Bendszus et al., 2007; Cloft, 2006; Cloft, 2007; Fanning et al., 2007; Fiorella et al., 2006b; Kang et al., 2007; Murayama et al., 2003b; Taschner et al., 2005). Andere Verfahren nutzen die stentgestützte Coilembolisation, die mittlerweile als sicheres Verfahren etabliert ist (Benitez et al., 2004; Cai et al., 2005; Chow et al., 2004; Fiorella et al., 2004b; Fiorella et al., 2005; Gruber et al., 2007; Han et al., 2003; Pandey et al., 2007; Richling, 2006; Richter et al., 2007; Wanke et al., 2005). Doch auch hierbei ergeben sich Komplikationen, wie z.B. In-Stent-Restenosen (Fiorella et al., 2004a; Fiorella et al., 2006a; Fiorella et al., 2006c) oder aber Blutungskomplikationen aufgrund der begleitenden thrombozytenaggregationshemmenden Prä- und anschließend einjährigen Dauermedikation. Dadurch erscheint der Einsatz dieser Technik z.B. in der Akutphase nach Aneurysmaruptur bzw. perioperativ problematisch. Bei der Coilembolisation besteht auch eine erhöhte nachteilige Rekanalisationsrate, welche teilweise aus der relativ geringeren Packungsdichte bei der Coilplatzierung resultiert (Cloft, 2006; Cloft, 2007; Fiorella et al., 2006b; Lanzino et al., 2005; Molyneux et al., 2002; Piotin et al., 2000; Slob et al., 2005).

Präzipitationsbasierende Kopolymere wie Onyx® (ev3 Inc., Irvine, USA), bei denen sich das Polymer in dem Maße verfestigt, wie das Lösungsmittel bei Kontakt mit Blut in die Umgebung diffundiert, sind optimiert sowohl für die Nutzung in intrakraniellen Aneurysmen als auch für die

Behandlung von AVMs (Jahan et al., 2001; Murayama et al., 1998; Song et al., 2004; Velat et al., 2008; Weber et al., 2007). Hiermit kann eine bessere Volumenfüllung erzielt werden und in der Tat lassen sich mit Onyx® bei schwierigen Aneurysmen höhere Okklusionsraten erreichen im Vergleich zur Embolisation durch GDCs bei vergleichsweise geringer behandlungsbedingter Morbidität (Mawad et al., 2002; Molyneux et al., 2004). Dabei besteht der Hauptvorteil darin, dass sich bei irregulär gekammerten Aneurysmen ein individuell angepasster Ausguss erzielen lässt, der im Idealfall eine komplette Ausfüllung des Aneurysmalumens bewirkt. Jedoch hat das Onyx®-System auch Nachteile, wobei einige davon ernste Gefahren darstellen. Insbesondere ist dabei an das organische Lösungsmittel DMSO zu denken, was oben genannte Nachteile besitzt. Eine optimale Methode zum endovaskulären Verschluss von breitbasigen Aneurysmen wird somit ständig weiterentwickelt. Wir führten deshalb stufenweise die Optimierung eines präzipitierenden Flüssigembolisats durch. Dabei konnte nach primärer Testung des neuen Polymerbestandteils über den im Anschluss erfolgten Wechsel des Lösungsmittels schließlich ein neues Embolisat mit zahlreichen Vorteilen erfolgreich angewendet werden.

4.1 Testung eines neuen intrinsisch röntgendichten Polymerbestandteils

Hierbei wurde der erfolgreiche Einsatz von intrinsisch-röntgendichtem jodhaltigem Polyvinylalkohol (I-PVAL) als nichtadhäsives präzipitierendes Flüssigembolisat in Verbindung mit DMSO als Lösungsmittel für die Embolisation von experimentell erzeugten breitbasigen Aneurysmen aufgezeigt. Dabei stellte die Embolisation mit I-PVAL eine Anwendungsinnovation im Vergleich zu dem bisher kommerziell erhältlichen Flüssigembolisat Onyx® dar.

Es konnten klare Vorteile von jodiertem PVAL im Vergleich zu Onyx® herausgestellt und überprüft werden:

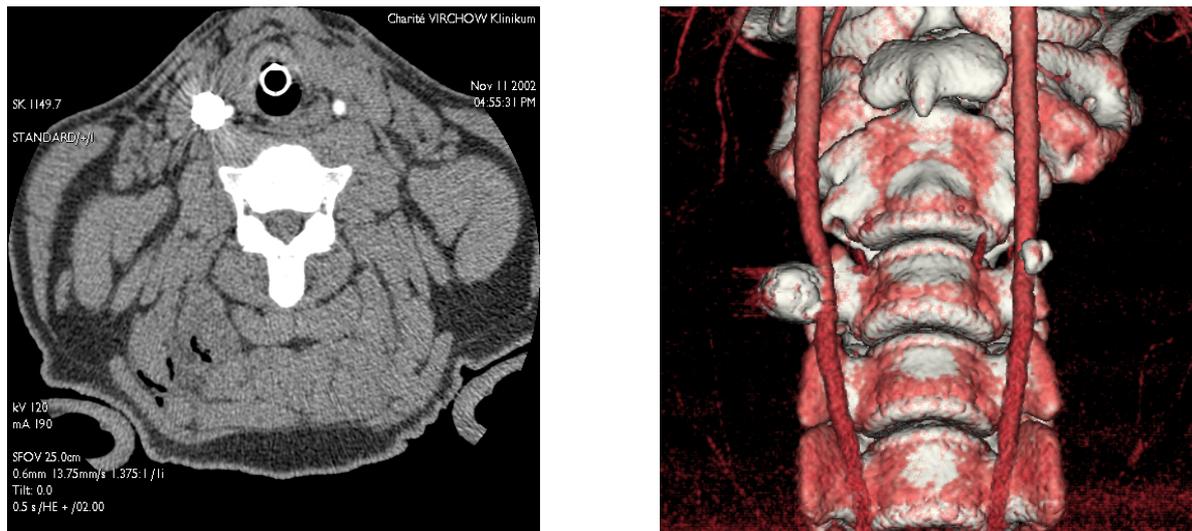
- Die gebrauchsfertige Mischung mit dem Polymerbestandteil I-PVAL kann bei Raumtemperatur gelagert und ohne weitere Vorbereitungen verarbeitet werden, was die Anwendung deutlich vereinfacht und zudem sicherer gestaltet. Damit ist ein zeitsparender und folglich ökonomischerer Einsatz in der täglichen klinischen Routine gewährleistet. Die Anwendung von Onyx® dagegen bedarf primär der Vorbereitung. Zur Verbesserung der physikalischen Eigenschaften des hochviskösen Onyx® HD 500 zur Aneurysmabehandlung muss das Embolisat vor Gebrauch zunächst erhitzt werden. Zur Verteilung des zugesetzten Tantalpulvers ist zudem ein ausgiebiges maschinelles Schütteln des Embolisats über mindestens 20 min. notwendig, um eine homogene Röntgensichtbarkeit zu gewährleisten. Dennoch kann dabei nicht garantiert werden, dass während des Verarbeitungsprozesses eine Sedimentation

erfolgt.

- Der hohe Jodanteil gestattet bei homogener Verteilung eine ausreichende Sichtbarkeit unter Röntgendurchleuchtung (**vgl. Abb. 12, 17 links**) und damit eine gute angiografische Darstellungsqualität bei erhöhter Anwendungssicherheit. Bei der Anwendung von Onyx® (EVAL) muss dagegen aufgrund des möglichen Sedimentationseffektes des zugemischten Tantals mit Fehlabbildungen gerechnet werden, da dadurch Teile des Embolisats „unsichtbar“ werden, zumindest aber eine Verschlechterung der Sichtbarkeit mit daraus folgenden Anwendungsfehlern resultieren kann.

- Mit I-PVAL ist eine artefaktfreie nichtinvasive Nachuntersuchung in der MRT und CT möglich. 3D-TOF-MRA Bildsequenzen wurden als nützliche Untersuchungsroutine in der Nachkontrolle intrakranieller Aneurysmen, welche mit GDCs behandelt wurden, vorgeschlagen. Allerdings wird ihre Darstellungsqualität durch Aufhärungsartefakte um den Coilkorb herum gemindert (Anzalone et al., 2000). Solche Aufhärungsartefakte entfallen in der 3T-Hochfeld MRT bei der Anwendung von I-PVAL (**Abb. 18**). Nicht nur in der MR-Angiografie vollzogen sich in den letzten Jahren gravierende technische Verbesserungen. Mit den Fortschritten in der CT-Mehrzeilen-Technologie wurde die CTA ein präzises Zusatztool zur DSA bei der Detektion von rupturierten zerebralen Aneurysmen (Dudeck et al., 2003). Nichtinvasivität, kurze Untersuchungszeiten und ein überlegenes Kosten-Nutzen-Verhältnis sind Vorteile der CTA. Technisch bedingt beeinflussen Strahlenartefakte CT-Scans ausgesprochen negativ, wenn Clips, GDCs und auch das Embolisat Onyx® mit zugemischtem Tantal verwendet werden (Molyneux et al., 2004; Nishi et al., 1996; Saatci et al., 2003; Vieco et al., 1996) (**Abb. 28**).

Abb. 28: Unerwünschte Strahlenartefakte, bedingt durch zugesetztes Tantalpulver bei Onyx®



links: Schnittbild (CTA) durch ein Aneurysma mit Strahlenartefakten, welche die Einschätzung der Größenverhältnisse des Aneurysmas erschweren, rechts: 3D-Rekonstruktion der links dargestellten CT-Angiografie mit deutlich erkennbaren Aufhärtungsartefakten am größeren rechtsseitigen Aneurysma

Ein wesentlicher Vorteil ist, dass die CTA an mit I-PVAL embolisierten Aneurysmen durchgeführt werden kann, ohne dass störende Artefakte die Beurteilung erschweren (**vgl. Abb. 26B**). So lassen sich auch umschriebene Polymerprotrusionen darstellen, welche mittels DSA ad hoc nicht sichtbar sind (**Abb. 17 links**). Nach unserem Wissen ist das vorliegende Polymer I-PVAL das erste Material für die endovaskuläre Behandlung von Aneurysmen, welches keine Artefakte bei der Darstellung mit Hilfe der CT verursacht.

- Die gute Biokompatibilität bedingt im Weiteren die positiven Resultate der Anwendung von I-PVAL: Die mittlere Aneurysmaokklusionsrate war mit 96% sehr hoch. So konnten 10 von 12 Aneurysmen primär komplett oder nahezu komplett embolisiert werden und alle erfolgreich embolisierten Aneurysmen zeigten eine Totalokklusion in der Kontrollangiografie nach 4 Wochen. Zwei zu diskutierende Komplikationen traten während der Embolisation auf, doch beide waren nicht direkt durch die Applikation von Flüssigembolisat bedingt. In einem Fall wurde die Embolisation abgebrochen bei ca. 80%iger Okklusion aufgrund eines Thrombus an der Ballonkatheterspitze. Vier Wochen nach der Embolisation ergaben die makroskopischen und histologischen Analysen jedoch eine komplette Neoendothelbildung in 7 von 9 Aneurysmen als ein Zeichen definitiver Heilung (Ishihara et al., 2002). Ein weiterer Fall zeigte einen partiellen Überzug mit endothelialen Zellen und nur in einem Fall eines initial komplett embolisierten Aneurysmas war keine Gewebsreaktion zu erkennen gewesen. Nichtsdestoweniger muss festgestellt werden, dass auch dadurch, dass das Aneurysma direkt nach seiner chirurgischen Erstellung embolisiert wurde, die Wundheilung und Narbenbildung stimuliert wurde und somit

ein additiver Faktor vorliegt, welcher das positive Resultat verstärken könnte. Eine milde bis moderate reaktive Entzündungsreaktion wurde bei den vorliegenden Aneurysmen beobachtet. Sie scheint hier geringfügig stärker ausgeprägt zu sein als bei in der Vergangenheit beschriebenen experimentellen Seitwandaneurysmen, welche mit GDCs embolisiert wurden (Murayama et al., 1997). Schließlich waren in den meisten embolisierten Aneurysmen keine oder nur wenig Fremdkörperriesenzellen zu finden, was die Biokompatibilität von I-PVAL unterstreicht, wenn auch in einem Fall zahlreiche Fremdkörperriesenzellen mit Polymereinschlüssen beobachtet wurden (**vgl. Abb. 20 rechts**).

4.2 Identifikation von geringer angiotoxischen Lösungsmitteln in präzipitierenden Flüssigembolisaten

Aufgrund o.g. Nachteile und Bedenken sind alternative wasserlösliche Lösungsmittel für Flüssigembolisate vorgeschlagen und getestet worden. Lösungsmittel wie Dimethylisobutyl (DMI), Ethyl Laktat, Glycofurol 75®, N-Methyl Pyrrolidon (NMP) oder Solketal® wurden als pharmazeutische Zusätze beim Menschen intravenös (Ethyl Laktat, Solketal®), intramuskulär (Glycofurol 75®, NMP), oder topisch (DMI, NMP) angewendet, um die Aufnahme schlecht wasserlöslicher Wirkstoffe zu verbessern (Jordan et al., 2005; Mottu et al., 2000a; Mottu et al., 2000b; Powell et al., 1998). Die von uns in der vergleichenden tierexperimentellen Studie evaluierten potentiellen angiografischen, hämodynamischen, histopathologischen und hämolytischen Auswirkungen von DMSO und den wasserlöslichen organischen Lösungsmitteln DMI, Ethyl Laktat, Glycofurol 75®, NMP und Solketal® am Modell des Rete mirabile des Schweins konnten klare Nachteile des etablierten Lösungsmittels DMSO aufzeigen bei geringerer Toxizität anderer Lösungsmittel. Das dazu genutzte AVM-Modell wurde schon in der Vergangenheit angewendet, um angiotoxische Effekte von DMSO zu erfassen (Chaloupka et al., 1994; Chaloupka et al., 1999; Murayama et al., 1998). Es geht jedoch auch davon aus, und das muss betont werden, dass der Vasospasmus als Teil physiologischer Effekte nicht notwendigerweise ein Marker für die Angiotoxizität ist. Es wurden stets 0.8 ml Lösungsmittel über 60 Sekunden infundiert (Dosismenge von 13.3µl/s), da frühere Untersuchungen zeigten, dass diese Injektionsgeschwindigkeit von DMSO durchschnittlich einen moderaten Vasospasmus (von milde bis ausgeprägt) erzeugte, der im Beobachtungszeitraum von 30 Minuten vollständig reversibel war (Chaloupka et al., 1999). Bei der humanen Anwendung von Onyx® gilt es, eine Applikationsgeschwindigkeit von 0.1 ml/min im Rahmen der Anwendungsempfehlungen nicht zu überschreiten. Diese Beschränkung ergibt sich aus den aggressiven angiotoxischen

Eigenschaften des Lösungsmittels DMSO (Zerstörung der zellulären und strukturellen Elemente einer Arterie mit messbaren physiologischen und histologischen Manifestationen) bei zu hohen Infusionsgeschwindigkeiten (Chaloupka et al., 1994; Chaloupka et al., 1999; Laurent et al., 2007; Mottu et al., 2000b; Sampei et al., 1996). Die Anwendungsempfehlungen basieren auf der Tatsache, dass verhindert werden soll, dass DMSO erstens in höheren Konzentrationen in den Blutstrom gelangt und zweitens, dass die Polymermasse widerstandsfähig genug gegenüber der Fließkraft des Blutes wird, denn ein vorzeitiges Zerschneiden der frisch geformten Masse würde den flüssigen Kern aus Polymer und Lösungsmittel zu rasch freisetzen. Drittens stellt ein großer Teil des Embolisates Lösungsmittel dar, welches abdiffundiert. Dann erst bildet sich ein solider Ausguss. Der Masseverlust ist nicht unerheblich und es resultiert eine Volumenabnahme am Ende daraus. So ist das Material eher geeignet für kleine Strukturen, wie AVMs, nicht aber für größere, wie z.B. variköse Venen (Seron et al., 2009). Zur Applikation müssen spezielle DMSO-resistente Mikrokatheter verwendet werden, da Bestandteile regulärer Mikrokatheter von DMSO mit großer Wahrscheinlichkeit aufgelöst werden (**Abb. 29**). Während einer Embolisation der Versuchsreihe resultierte aufgrund einer Undichtigkeit des Mikrokatheters, verursacht durch das Lösungsmittel DMSO, ein unkontrollierter Austritt von Embolisat mit konsekutivem Verschluss der Trägerarterie. Konsequenterweise wurde daraufhin ausschließlich ein DMSO resistenter Mikrokatheter genutzt und es traten diesbezüglich auch keine Zwischenfälle mehr auf.

Abb. 29: Applikationsspritzenset und verstärkter Rebar® Mikrokatheter zur Anwendung von Onyx® (© ev3 Inc., Irvine, USA)



Die favorisierten Lösungsmittel in Flüssigembolisaten waren DMI und NMP.

DMI und NMP zeigen vielversprechende toxikologische Profile beim Einsatz als Lösungsmittel in Flüssigembolisaten. Es konnten hier bei Injektion ins Rete mirabile keine oder nur geringe Zeichen einer Angio- und Gewebstoxizität gefunden werden. So lassen sich bei diesen

Substanzen klare Vorteile im Vergleich zu DMSO herausstellen.

DMI, ein zyklisches Amid, hat eine niedrige systemische Toxizität mit einer LD₅₀ von mehr als 5.4–6.9g/kg KM (NICNAS, 2004). Es wird an der Haut als Penetrationsverstärker (Simonsen et al., 2002; Squillante et al., 1998), aber auch in pharmazeutischen und kosmetischen Produkten eingesetzt (Arlasolve, 1995). Des Weiteren wurde es vorgeschlagen zur Behandlung der aphtösen Stomatitis (Hodosh et al., 2004). Obwohl toxikologische Daten über DMI existieren, liegen keine Berichte über karzinogene oder mutagene Effekte bei US-amerikanischen Behörden (HSDB, 2004; Report on carcinogens, 2002) bzw. über eine klastogene Wirkung bei menschlichen Lymphozyten vor (NICNAS, 2004).

Auch NMP zeigte in Tierversuchen eine niedrige systemische Toxizität bei einer LD₅₀ von 1.9-8.0g/kg KM (Snyder, 1990), so dass es zunehmend toxischere Lösungsmittel ersetzt. Einsatz findet NMP als Penetrationsverstärker auf der Haut (Koizumi et al., 2004; Payan et al., 2003; Priborsky et al., 1990). In Studien mit freiwilligen Versuchspersonen wurden keine schädigenden Effekte beobachtet bei einer 8 stündigen Inhalation von 10-50ml/m³ (Akesson et al., 1997b) oder nach oraler Aufnahme von 100mg NMP (Akesson et al., 1997a). Auch konnte in einer 2 Jahresstudie an Ratten keinerlei karzinogene Aktivität (Pharmasolve, 1990) bzw. mutagene Aktivität bei Mäusen und Hamstern festgestellt werden (Engelhardt et al., 1993). Obwohl in Versuchen gezeigt wurde, dass NMP bei Hefen Aneuploidie erzeugen kann, wird es nicht als mutagen oder karzinogen eingestuft (Mayer et al., 1988; Zimmermann et al., 1988), jedoch wurde in anderen Studien beschrieben, dass NMP teratogen sein kann (Lee et al., 1987), aber nur in Dosen, welche maternal toxisch sind (Saillenfait et al., 2002; Saillenfait et al., 2003). NMP ist in Deutschland als Gruppe C Verbindung klassifiziert, das bedeutet, es ist nicht zu befürchten, dass Schädigungen des Embryos oder Fetus auftreten, wenn MAK (Maximale Arbeitsplatz Konzentration) und BAT (Biologischer Toleranzwert) eingehalten werden (DFG, 2006). Schließlich ist auch von der amerikanischen FDA ein therapeutisches System zur parenteralen Arzneimittelfreisetzung zugelassen worden, das auf einer in NMP gelösten Polymermatrix basiert (Atrigel Implant Drug Delivery Technology®, Atrix Laboratories, Fort Collins, USA).

Die Akuttoxizität der eingesetzten alternativen Lösungsmittel, gemessen über die intravenöse LD₅₀, liegt im Bereich von 2.7-6.9 g/kg KM. Zum Vergleich, DMSO hat eine i.v. LD₅₀ von 5.4g/kg KM bei Ratten (Mottu et al., 2000b). Jedoch liegen diese Mengen typischerweise 2-3 Größenordnungen über den Applikationsdosen für zerebrale Embolisationen, so dass lösungsmittelbedingte systemische Effekte nicht zu erwarten sind. Keines der Lösungsmittel, außer DMSO wurde vorher intraarteriell getestet.

In Bezug auf die Kreislaufverhältnisse hatten unsere getesteten Substanzen keine negativen

Auswirkungen. Die hämodynamischen Parameter Blutdruck und Herzfrequenz zeigten keine signifikante Änderung, das EKG ebenfalls keine vermehrten Ektopien bzw. Zeichen myokardialer Ischämie.

Nach humaner dermaler und intravenöser Applikation von DMSO sind Anämie, Hämoglobinurie, Bilirubinurie, sowie eine Sulfhämoglobinurie als Indikatoren einer intravasalen Hämolyse beschrieben (Burgess et al., 1998; Samoszuk et al., 1983). Diese bemerkenswert hohe hämolytische Aktivität von DMSO wurde in vitro an roten Blutkörperchen bestätigt. Neben DMSO zeigte auch Ethyl Laktat eine hohe hämolytische Aktivität, Glycofurol 75®, NMP und Solketal® induzierten eine mittelgradige, DMI dagegen nur eine geringgradige Hämolyse (Mottu et al., 2001). Die niedrige hämolytische Aktivität von DMI ist bekannt (Reed et al., 1985). Auch wenn bei unseren toxikologischen Versuchen am Rete keine signifikanten Änderungen der Hämolyseparameter festzustellen waren, sind selbstverständlich für die humane Anwendung solche Flüssigembolisate vorzuziehen, die organische Lösungsmittel mit geringem hämolytischen Potential verwenden.

Die lichtmikroskopische histopathologische Analyse bestätigte normale Wandverhältnisse der Mikroarterien oder nur unspezifische Veränderungen an beiden Seiten der untersuchten Retia in unseren Untersuchungen. Diese Veränderungen ähnelten denen, welche vormals beschrieben wurden (Chaloupka et al., 1994; Chaloupka et al., 1999). Nur bei einer Seite eines Rete, welches Solketal® ausgesetzt war, zeigten einige Mikroarterien Endothelablösungen. Die Infusion dieses Lösungsmittels bewirkte initial einen drittgradigen Vasospasmus, der sich nach 18 Minuten komplett zurückbildete. Dabei fanden sich keine angiografischen Zeichen von Spasmen im exponierten Rete. Obwohl dieser Effekt als potentielle Folge der Injektion angesehen werden kann, wurden ähnliche histologische Veränderungen nach Infusion von Solketal® oder einem anderen Lösungsmittel jedoch nicht wiederholt beobachtet.

4.3 Zusammenführung der gewonnenen Erkenntnisse und gemeinsame Betrachtung

I-PVAL gelöst in dem niedrigtoxischen Lösungsmittel NMP ist ein nichtadhäsives, jodiertes Flüssigembolisat, welches die zuvor aufgezeigten Vorteile eines intrinsisch röntgendichten Polymers mit denen eines gering angiotoxischen organischen Lösungsmittels vereint. Dieses Flüssigembolisat zeigt ein günstiges Präzipitationsverhalten, so dass unter Fluoroskopie ein komplikationsfreies, kontrolliertes Einbringen des Embolisates in das Aneurysma mit einer hohen primären Embolisationsrate von 98% gelang (**Abb. 25C-E**).

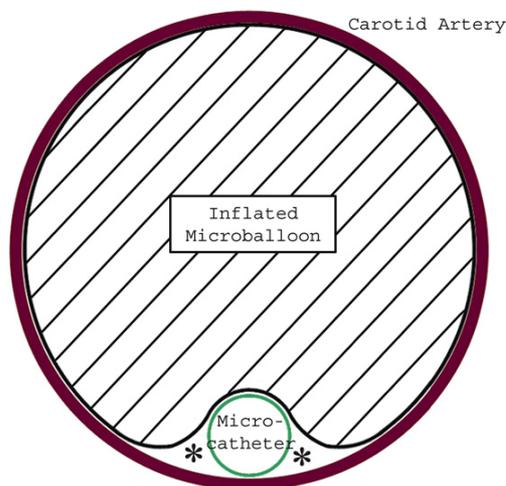
Toxikologische Untersuchungen waren vielversprechend. So konnte mit Hilfe laborchemischer

Untersuchungen eine durch NMP induzierte intravasale Hämolyse ausgeschlossen werden. Histologische Untersuchungen der resezierten Aneurysmen zeigten keinen Anhalt für histotoxische Wirkungen. Es fand sich lediglich eine physiologische Gewebsreaktion, die gekennzeichnet war durch Reorganisation, sowie größtenteils moderate inflammatorische Antworten und die ausschließlich lokal auf das Aneurysmalumen begrenzt war. Bemerkenswerterweise waren mikroskopisch Polymerspalten zu beobachten und die histologische Untersuchung nach 4 Wochen zeigte Polymerfragmente, welche von Fremdkörperriesenzellen und Entzündungszellen umgeben und durchdrungen waren (**Abb. 27D**). In dem Maße wie Polymer sehr langsam und begrenzt abgebaut wird, ist jedoch ein Ersatz durch Bindegewebe wahrscheinlich.

Die konventionelle Angiografie wird wegen ihrer überlegenen Ortsauflösung als der Goldstandard zur Beurteilung von intrakraniellen Aneurysmen angesehen, jedoch ist mit weiterem technischen Fortschritt die Bedeutung der nichtinvasiven Techniken wie CTA, MRT und MRA für Screening, Detektion und Nachuntersuchung von Aneurysmen gestiegen (Adams et al., 2000; Anzalone et al., 2000; Boulin et al., 2001; Dörfler et al., 2009; Kangasniemi et al., 2004; Wintermark et al., 2003). Die MRA hat sich in dem Maße zu der nichtinvasiven Nachuntersuchungsmethode der Wahl entwickelt, wie Aufhärtungsartefakte CT-Scans bei liegenden Clips, GDCs aber auch Onyx® zunehmend erschwert haben (Saatci et al., 2003; Vieco et al., 1996). I-PVAL zeigt eine ausreichende Röntgensichtbarkeit unter Fluoroskopie auch ohne metallische Zusätze. Hierdurch wurden keine störenden Artefakte bei der CT- und MR-Bildgebung beobachtet. Die moderne Mehrzeilen-CT ermöglicht eine detaillierte 3D-Darstellung der Beschaffenheit der Trägerarterie und des Polymerausgusses mit hoher räumlicher Auflösung (**Abb. 26B und C**). Mittels MR-Bildgebung wird das polymergefüllte Aneurysma hypointens in T1- und hyperintens in T2-Wichtung dargestellt (**Abb. 26E**), was durch die spongiöse Struktur des Materials in den histologischen Schnitten erklärt werden kann. Im Übrigen wurden keine Artefakte bei der MRA beobachtet (**Abb. 26F**). Es lässt sich somit festhalten, dass MZCTA und MRA zur Nachkontrolle von mit I-PVAL embolisierten Aneurysmen gut geeignet sind. Eine der großen Limitierungen bei der Anwendung von Flüssigembolisaten zur Okklusion von Aneurysmen bleibt die schlechte Kontrolle über die Verteilung des Embolisates, wenn es erst einmal die Aneurysmabasis erreicht hat. So wie einerseits eine möglichst komplette Füllung des Aneurysmalumens erreicht werden soll, besteht andererseits die Gefahr des Polymerübertritts ins Lumen der Trägerarterie. Demzufolge ist die Nutzung von protektiven Ballons, welche die Aneurysmabasis verschließen, während des Embolisationsvorganges zwingend erforderlich. Dabei konnte nur ein spezieller Ballon

(Hyperglide®, ev3 Inc., USA) die gewünschte Flussverlangsamung im Aneurysmalumen gewährleisten, wobei wiederum der im Aneurysma liegende Mikrokatheter einen kompletten Abschluss verhinderte. Dieser Umstand in Verbindung mit dem Zahnpastaeffekt, bei dem das Polymer an der Katheterspitze noch weiter austrat, trotzdem die Drehung an der Applikationsspritze gestoppt wurde, bewirkte eine geringgradige Undichtigkeit entlang der Außenfläche des Mikrokatheters mit Verbindung zur Trägerarterie während der Embolisation (Schwein 2, links, **vgl. Tabelle 9**). In diesem Fall migrierte das Embolisat retrograd in das Trägervgefäß. Offensichtlich stellte der Spalt zwischen Ballon und Katheter die mögliche Austrittsstelle für das Flüssigembolisat ins Trägervgefäß dar (**Abb. 30**).

Abb. 30: Schematische Darstellung des Lageverhältnisses von Ballon und Katheter im Trägervgefäß während der Embolisation



*: „Lücke“ zwischen voll inflatiertem, konformem Ballon, Arterie und Mikrokatheter, die eine vollständige Abdichtung verhindert und somit einen Reflux von Embolisat in die Trägerarterie ermöglicht

Vielleicht stellt dieses nicht unerhebliche Problem einen Grund dar, warum sich diese Methode der Aneurysmaokklusion bis heute noch nicht auf breiter Linie durchzusetzen vermochte. Trotzdem konnte mit den vorliegenden Untersuchungen gezeigt werden, dass ein endovaskulärer Verschluss von breitbasigen Seitwandaneurysmen mit einem neuartigen Flüssigembolisat technisch machbar ist und hocheffektiv mit zahlreichen Vorteilen durchgeführt werden kann.

5. Zusammenfassung

Intrakranielle Aneurysmen werden meist erst bei ihrer Ruptur klinisch apparent. Dieser medizinische Notfall ist mit einer hohen Morbidität und Mortalität verbunden. Eine Aneurysmaruptur ist typischerweise mit einer Subarachnoidalblutung (SAB) als Blutaustritt in die äußeren Liquorräume zwischen Arachnoidea und Pia mater vergesellschaftet. Primäres Behandlungsziel eines Patienten mit einer aneurysmatischen SAB ist die zeitnahe Ausschaltung eines rupturierten Aneurysmas zur Verhinderung einer oftmals letal verlaufenden Rezidivblutung. Hierfür stehen im Wesentlichen zwei Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung: der endoluminale Verschluss über das Gefäßsystem durch Einbringung von Coils in das Aneurysma, sowie die operativ mikrochirurgische Ausschaltung durch Gefäßclips. Die Überlegenheit der endovaskulären Methode wurde im Rahmen der ISAT (International Subarachnoid Aneurysm Trial) Studie aufgezeigt. Hierbei wies das endovaskuläre Coiling eine niedrigere 30-Tage Mortalität auf, bei etwas erhöhter Rezidivblutungsrate. Auch das 5 Jahres Mortalitätsrisiko war in der endovaskulär behandelten Gruppe signifikant niedriger.

Wesentliche Limitation der Coilembolisation ist jedoch die zum Teil recht hohe Rate inkomplett verschlossener Aneurysmen, insbesondere bei breitbasigen und großen bzw. Riesenaneurysmen. Gerade in solchen Fällen mag die Anwendung von Flüssigembolisaten vorteilhaft sein, bei der unabhängig von der Aneurysmakonfiguration theoretisch eine komplette Embolisatausfüllung des Aneurysmas erreicht werden kann. Onyx® (ev3 Inc., Irvine, USA) ist das einzige kommerziell verfügbare präzipitierende Flüssigembolisat zur Behandlung von Hirnaneurysmen als auch arteriovenösen Malformationen. Das Polymer ist zusammengesetzt aus zwei Untereinheiten, dem hydrophoben Ethylen und dem hydrophilen Vinylalkohol (Ethyl-Vinyl-Alkohol-Kopolymer, EVAL). Dieses ist in dem organischen Lösungsmittel Dimethylsulfoxid (DMSO) gelöst. Zudem ist die Mixtur mit Tantal zur Röntgensichtbarkeit versetzt. Bei Kontakt mit Blut diffundiert DMSO in die Umgebung. Dieser Prozess vollzieht sich an der Oberfläche innerhalb von Sekunden, so dass es zur Bildung einer aushärtenden Polymeroberfläche bei noch weichem Kern kommt, ähnlich erkaltender Lava. Hierdurch kann sehr kontrolliert durch vorsichtige erneute Injektion bis zum Aufbrechen dieser Kruste ein beliebig großer Embolus an der Katheterspitze geformt werden. In der Tat lassen sich mit Onyx® bei schwierigen Aneurysmen höhere Okklusionsraten erreichen im Vergleich zur Coilembolisation bei vergleichsweise niedriger behandlungsbedingter Morbidität.

Dennoch sprechen diverse Nachteile für die Suche nach besser geeigneten Substanzmischungen: So ist eine aufwendige Vorbereitung mit Erhitzen, Schütteln und erneutem Erhitzen vor der

Anwendung zur Verbesserung der Fließeigenschaften und Gewährleistung einer homogenen Röntgensichtbarkeit notwendig. Dennoch ist nicht auszuschließen, dass es während des Verarbeitungsprozesses zur Sedimentation von Tantal kommt, welches eine inhomogene Röntgensichtbarkeit mit dem Potential von Fehlembolisationen zur Folge haben kann. Darüber hinaus sind für das Lösungsmittel DMSO bei zu rascher intraarterieller Injektion angiotoxische Reaktionen mit Auslösung von Vasospasmus mit fatalen klinischen Folgen wie Schlaganfall und Subarachnoidalblutung beschrieben.

Ziel der vorliegenden Arbeit war somit die Identifikation und experimentelle Testung eines neuen präzipitierenden Flüssigembolises, welches eine vereinfachte und damit sicherere Anwendbarkeit bei verbesserter Bioverträglichkeit aufweisen sollte.

Hierzu wurde ein neuartiges Polymer auf der Basis von EVAL mit jodierten Seitenketten (I-PVAL) synthetisiert. Das hochvisköse Gemisch aus I-PVAL und dem Lösungsmittel DMSO zeigte *in vitro* eine ausreichende intrinsische Röntgensichtbarkeit ohne Beimengung weiterer röntgendichter Substanzen, ließ sich problemlos über einen Mikrokatheter injizieren und wies günstige Präzipitationseigenschaften auf. Diese Mischung wurde an 12 experimentell erzeugten breitbasigen Karotisseitwandaneurysmen des Schweins auf seine Eignung als präzipitierendes Flüssigembolisat untersucht. Die endovaskuläre Applikation erfolgte über einen transfemorale Zugang mit Hilfe DMSO-resistenter Mikrokatheter unter temporärem Ballonverschluss des Trägergefäßes auf Höhe der Aneurysmabasis. Zur Feststellung von systemischen Effekten wurden EKG und Blutdruck sowie die Hämolyseparameter Hb, fHb und LDH bestimmt. An noninvasiven Bildgebungen erfolgten unmittelbar vor und nach der Intervention eine Mehrzeilen CT-Angiografie sowie eine Nachuntersuchung mittels MRT und invasiv bildgebend eine Kontrollangiografie. In der makroskopischen Analyse wurde die Verteilung des Flüssigembolises und die Morphologie der Aneurysmabasis ausgewertet. Zur mikroskopischen Analyse erfolgten histopathologische Untersuchungen mit den Parametern: intraaneurysmatische Flüssigkeitsverteilung, Grad der Entzündung im Aneurysma, Auftreten einer begleitenden Fremdkörperreaktion, Bildung von Bindegewebe und einer Neointima auf der Basisinnenseite. Der Grad der Endzündungsreaktion wurde in einem 5-Punkte-Score eingeteilt.

Zudem wurde als nächstes die lokale Angiotoxizität von DMSO sowie zahlreichen weiteren organischen Lösungsmitteln am Rete mirabile des Schweins, einem dem Circulus arteriosus (Willisii) vorgeschalteten Kapillarnetzwerk, über die superselektive Katheterisierung der Arteria pharyngea ascendens (i.e.S. Retearterie) untersucht. Es erfolgte der direkte Vergleich der lokalen (angiografisch gemessener Grad des Vasospasmus), systemisch-hämodynamischen (Blutdruck, Herzfrequenz, EKG), laborchemischen (Hämolyse) und histopathologischen

(Epithelschädigungen, Angionekrosen, Fibrinablagerungen, zelluläre Inflammation und Mikroeinblutungen) Veränderungen nach Injektion der entsprechend potentiell kompatibleren Lösungsmittel.

Schließlich erfolgte die Kombination der zuvor herausgearbeiteten Innovationen des intrinsisch röntgendichten Polymers (I-PVAL) mit einer gering angiotoxischen Trägersubstanz (NMP) zu einem neuen präzipitierenden Flüssigembolisat und die Evaluation an dem bekannten experimentellen Aneurysmamodell, um somit seine Einsatzfähigkeit als Flüssigembolisat zu bestätigen. Die Auswertung erfolgte analog den Initialuntersuchungen.

Im Ergebnis der ersten Studie, in der I-PVAL gelöst in DMSO zur Flüssigembolisation experimenteller breitbasiger Aneurysmen untersucht wurde, konnte gezeigt werden, dass I-PVAL für die kontrollierte intraaneurysmatische Anwendung ausgezeichnet geeignet ist. Es ist als gebrauchsfertig anwendbare Mischung ausreichend unter Röntgendurchleuchtung sichtbar und zeigt eine homogene Röntgendichte. Initial wurde ein durchschnittlicher Okklusionsgrad der Aneurysmen von 96% erreicht; nach vier Wochen bestätigte sich bei allen erfolgreich behandelten Aneurysmen ein kompletter Verschluss. Es konnte eine Rate primär kompletter Aneurysmaokklusionen von 67% erzielt werden. Dies gelang trotz einmaliger Polymermigration ins Trägergefäß aufgrund einer DMSO-bedingten Katheterundichtigkeit mit konsekutivem Arterienverschluss (fortan genutzte Katheter waren alle DMSO-resistent) und zweimaliger minimaler Polymermigration ohne signifikante Gefäßstenose. In einem Fall fand sich ein partiell embolisiertes Aneurysma aufgrund eines Thrombus an der Katheterspitze. Die makro- und mikroskopische Untersuchung der resezierten Aneurysmen ergab größtenteils die komplette Bedeckung der Aneurysmabasis mit einer Neointima, die aus neu formierten Fibroblasten, bedeckt von einer einzelligen Schicht von Endothelzellen bestand. Histologisch bestätigte sich die gute Biokompatibilität von I-PVAL. Hämodynamik und Hämolyseparameter waren unauffällig. Da keine röntgendichten metallischen Mischungen für die Anwendung benötigt wurden, konnten die behandelten Aneurysmen gut mittels CT- und MR-Angiografie artefaktfrei nachuntersucht werden.

In der zweiten Studie erfolgte die vergleichende Untersuchung der Angiotoxizität der organischen Lösungsmittel DMI (Dimethylisobutylid), DMSO (Dimethylsulfoxid), Ethyl Laktat, Glycofurool 75® (Tetrahydrofurfurylalkohol Polyethylenglycolether), NMP und Solketal® (Isopropylidenglycerol) am Rete mirabile des Schweins. DMI und NMP lösten hierbei einen wesentlich geringeren Vasospasmus im Vergleich zu DMSO auf, ohne dass sich Hinweise für eine systemische oder histopathologische Toxizität fanden, und stellten somit besser geeignete organische Lösungsmittel als Komponenten für präzipitierende Flüssigembolisate dar.

Schließlich konnte in der dritten Studie die erfolgreiche Anwendung von I-PVAL gelöst in NMP zur Flüssigembolisation experimenteller breitbasiger Aneurysmen gezeigt werden. Die günstigen Präzipitationseigenschaften erlaubten auch mit diesem Embolisat eine kontrollierte intraaneurysmatische Polymereinbringung und damit eine hohe initiale Okklusionsrate von 98% ohne weitere technische Schwierigkeiten. Der in einem Fall beobachtete Übertritt von Embolisat ins Lumen der Trägerarterie führte weder zu einem sofortigen noch späten Verschluss. Hämodynamik und Hämolyseparameter waren auch hier unauffällig. Makroskopisch zeigten sich alle Aneurysmen von einer glatten Bindegewebsschicht bedeckt und histopathologisch bestätigte sich die Bildung einer Neointima bei leichter reaktiver Gewebsreaktion. Eine komplette Okklusion konnte im 4-Wochen-follow-up mittels konventioneller Angiografie, aber auch in der Mehrzeilen-CTA und MR-Angiografie artefaktfrei nachgewiesen werden. Somit war eine gute Abgrenzung der Aneurysmen von der Trägerarterie möglich, was wiederum eine präzise und detaillierte Darstellung der embolisierten Aneurysmen in axialen Schnittbildern und 3D Rekonstruktionen mit hoher räumlicher Auflösung ermöglichte.

Schlussfolgernd kann festgehalten werden, dass I-PVAL gelöst in NMP ein neues vielversprechendes präzipitierendes Flüssigembolisat für die neurointerventionelle Behandlung von breitbasigen intrakraniellen Aneurysmen ist. Es kann als anwendungsfertiges Produkt appliziert werden, weist eine ausreichende Röntgensichtbarkeit unter Fluoroskopie auf und erlaubt somit eine vereinfachte artefaktfreie Untersuchung mittels CT und MRT. Das niedrigtoxische Lösungsmittel minimiert dabei unerwünschte Nebeneffekte.

6. Literaturverzeichnis

1. Abrahams JM, Song C, DeFelice S, et al. Endovascular microcoil gene delivery using immobilized anti-adenovirus antibody for vector tethering. *Stroke* 2002;33:1376-1382
2. Abruzzo T, Tun T, Sambanis A. Efficient transmicrocatheter delivery of functional fibroblasts with a bioengineered collagen gel-platinum microcoil complex: toward the development of endovascular cell therapy for cerebral aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28:1586-1593
3. Acierno LJ. *The history of cardiology*. London ; New York : Parthenon Pub.Group, 1994: IX, 758 S
4. Adams WM, Laitt RD, Jackson A. The role of MR angiography in the pretreatment assessment of intracranial aneurysms: a comparative study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:1618-1628
5. Akesson B, Jonsson BA. Major metabolic pathway for N-methyl-2-pyrrolidone in humans. *Drug Metab Dispos* 1997a;25:267-269
6. Akesson B, Paulsson K. Experimental exposure of male volunteers to N-methyl-2-pyrrolidone (NMP): acute effects and pharmacokinetics of NMP in plasma and urine. *Occup Environ Med* 1997b;54:236-240
7. Allen GS, Ahn HS, Preziosi TJ, et al. Cerebral arterial spasm - a controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* 1983;308:619-624
8. Ammerer HP. Die Behandlung intrakranieller Aneurysmen-eine Herausforderung im Wandel der Zeit. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* 2003;4:14-21
9. Anderson D, McGregor DB. The effect of solvents upon the yield of revertants in the Salmonella/activation mutagenicity assay. *Carcinogenesis* 1980;1:363-366
10. Anigbogu ANC, Williams AC, Barry BW, et al. Fourier transform Raman spectroscopy of interactions between the penetration enhancer dimethyl sulfoxide and human stratum corneum. *Int J Pharm* 1995;125:265-282
11. Anzalone N, Righi C, Simionato F, et al. Three-dimensional time-of-flight MR angiography in the evaluation of intracranial aneurysms treated with Guglielmi detachable coils. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:746-752
12. Aoyagi N and Hayakawa I. Rerupture of intracranial aneurysms during angiography. *Acta Neurochir (Wien)* 1989;98:141-147
13. Arakawa H, Murayama Y, Davis CR, et al. Endovascular embolization of the swine rete mirabile with Eudragit-E 100 polymer. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28:1191-1196
14. Arlasolve. DMI (Dimethyl isosorbide). ICI Technical Note 1995
15. Arthur AS, Wilson SA, Dixit S, et al. Hydrogel-coated coils for the treatment of cerebral aneurysms: preliminary results. *Neurosurg Focus* 2005;18:E1-

16. Baum CM, Weissman IL, Tsukamoto AS, et al. Isolation of a candidate human hematopoietic stem-cell population. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:2804-2808
17. Bavinzski G, Talazoglu V, Killer M, et al. Gross and microscopic histopathological findings in aneurysms of the human brain treated with Guglielmi detachable coils. *J Neurosurg* 1999;91:284-293
18. Bederson JB, Awad IA, Wiebers DO, et al. Recommendations for the management of patients with unruptured intracranial aneurysms: A Statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke* 2000;31:2742-2750
19. Bendszus M, Bartsch AJ, Solymosi L. Endovascular occlusion of aneurysms using a new bioactive coil: a matched pair analysis with bare platinum coils. *Stroke* 2007;38:2855-2857
20. Bendszus M, Solymosi L. Cerecyte coils in the treatment of intracranial aneurysms: a preliminary clinical study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:2053-2057
21. Benitez RP, Silva MT, Klem J, et al. Endovascular occlusion of wide-necked aneurysms with a new intracranial microstent (Neuroform) and detachable coils. *Neurosurgery* 2004;54:1359-1367
22. Benndorf G, Claus B, Strother CM, et al. Increased cell opening and prolapse of struts of a neuroform stent in curved vasculature: value of angiographic computed tomography: technical case report. *Neurosurgery* 2006;58:ONS-E380
23. Bennett WM and Muther RS. Lack of nephrotoxicity of intravenous dimethylsulfoxide. *Clin Toxicol* 1981;18:615-618
24. Berenstein A, Song JK, Niimi Y, et al. Treatment of cerebral aneurysms with hydrogel-coated platinum coils (HydroCoil): early single-center experience. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:1834-1840
25. Bösel J, Neue US-Leitlinien zur Behandlung der aneurysmalen Subarachnoidalblutung. *Intensivmedizin und Notfallmedizin* 2009;Volume 46, Number 7 / Oktober 2009:496-502
26. Bosmans H, Marchal G, Lukito G, et al. Time-of-flight MR angiography of the brain: comparison of acquisition techniques in healthy volunteers. *AJR Am J Roentgenol* 1995;164:161-167
27. Boulin A and Pierot L. Follow-up of intracranial aneurysms treated with detachable coils: comparison of gadolinium-enhanced 3D time-of-flight MR angiography and digital subtraction angiography. *Radiology* 2001;219:108-113
28. Brilstra EH, Rinkel GJ, van der Graaf Y, et al. Treatment of intracranial aneurysms by embolization with coils: a systematic review. *Stroke* 1999;30:470-476
29. Brothers MF, Kaufmann JC, Fox AJ, et al. n-Butyl 2-cyanoacrylate-substitute for IBCA in interventional neuroradiology: histopathologic and polymerization time studies. *AJNR Am J Neuroradiol* 1989;10:777-786
30. Brouwers PJ, Dippel DW, Vermeulen M, et al. Amount of blood on computed tomography as an independent predictor after aneurysm rupture. *Stroke* 1993;24:809-814

31. Brown FD, Johns LM, Mullan S. Dimethyl sulfoxide in experimental brain injury, with comparison to mannitol. *J Neurosurg* 1980;53:58-62
32. Brown VK, Robinson J., Stevenson DE. A note on the toxicity and solvent properties of dimethyl sulphoxide. *J Pharm Pharmacol* 1963;15:688-692
33. Burgess JL, Hamner AP, Robertson WO. Sulfhemoglobinemia after dermal application of DMSO. *Vet Hum Toxicol* 1998;40:87-89
34. Burnett C, Fuchs C, Corbett J, et al. The effect of dimethylsulfoxide on the mutagenicity of the hair dye p-phenylenediamine. *Mutat Res* 1982;103:1-4
35. Cai Y, Spelle L, Wang H, et al. Endovascular treatment of intracranial aneurysms in the elderly: single-center experience in 63 consecutive patients. *Neurosurgery* 2005;57:1096-1102
36. Carricaburu P, Lacroix R, Lacroix J. Modifications of the white mouse electroretinogram after injection of organic solvents (author's transl). *Ann Pharm Fr* 1980;38:155-160
37. Cavanagh SJ and Gordon VL. Grading scales used in the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a critical review. *J Neurosci Nurs* 2002;34:288-295
38. Cekirge HS, Saatci I, Ozturk MH, et al. Late angiographic and clinical follow-up results of 100 consecutive aneurysms treated with Onyx reconstruction: largest single-center experience. *Neuroradiology* 2006;48:113-126
39. Chaloupka JC, Guglielmi G, Vinuela F. Direct thrombosis of aneurysms. *J Neurosurg* 1993;78:1006-1008
40. Chaloupka JC, Huddle DC, Alderman J, et al. A reexamination of the angiotoxicity of superselective injection of DMSO in the swine rete embolization model. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999;20:401-410
41. Chaloupka JC, Vinuela F, Vinters HV, et al. Technical feasibility and histopathologic studies of ethylene vinyl copolymer (EVAL) using a swine endovascular embolization model. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994;15:1107-1115
42. Chen W, Wang J, Xin W, et al. Accuracy of 16-row multislice computed tomographic angiography for assessment of small cerebral aneurysms. *Neurosurgery* 2008;62:113-121
43. Chow MM, Woo HH, Masaryk TJ, et al. A novel endovascular treatment of a wide-necked basilar apex aneurysm by using a Y-configuration, double-stent technique. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25:509-512
44. Chung TS, Joo JY, Lee SK, et al. Evaluation of cerebral aneurysms with high-resolution MR angiography using a section-interpolation technique: correlation with digital subtraction angiography. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999;20:229-235
45. Cloft HJ. HydroCoil for Endovascular Aneurysm Occlusion (HEAL) study: 3-6 month angiographic follow-up results. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28:152-154
46. Cloft HJ. HydroCoil for Endovascular Aneurysm Occlusion (HEAL) study: periprocedural

- results. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:289-292
47. Cognard C, Januel AC, Silva NA, Jr., et al. Endovascular treatment of intracranial dural arteriovenous fistulas with cortical venous drainage: new management using Onyx. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:235-241
 48. Cognard C, Weill A, Tovi M, et al. Treatment of distal aneurysms of the cerebellar arteries by intraaneurysmal injection of glue. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999;20:780-784
 49. Dammert S, Krings T, Moller-Hartmann W, et al. Detection of intracranial aneurysms with multislice CT: comparison with conventional angiography. *Neuroradiology* 2004;46:427-434
 50. Dandy WE. Intracranial aneurysm of the internal carotid artery: cured by operation. *Ann Surg* 1938;107:654-659
 51. Dawson RC, Krisht AF, Barrow DL, et al. Treatment of experimental aneurysms using collagen-coated microcoils. *Neurosurgery* 1995;36:133-139
 52. Dawson RC, Shengelaia GG, Krisht AF, et al. Histologic effects of collagen-filled interlocking detachable coils in the ablation of experimental aneurysms in swine. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996;17:853-858
 53. Day AL, Gaposchkin CG, Yu CJ, et al. Spontaneous fusiform middle cerebral artery aneurysms: characteristics and a proposed mechanism of formation. *J Neurosurg* 2003;99:228-240
 54. De La Torre JC, Johnson CM, Goode DJ, et al. Pharmacologic treatment and evaluation of permanent experimental spinal cord trauma. *Neurology* 1975a;25:508-514
 55. De La Torre JC, Kawanaga HM, Johnson CM, et al. Dimethyl sulfoxide in central nervous system trauma. *Ann N Y Acad Sci* 1975b;243:362-389
 56. De La Torre JC, Rowed DW, Kawanaga HM, et al. Dimethyl sulfoxide in the treatment of experimental brain compression. *J Neurosurg* 1973;38:345-354
 57. Debrun GM, Aletich V, Ausman JJ, et al. Embolization of the nidus of brain arteriovenous malformations with n-butyl cyanoacrylate. *Neurosurgery* 1997;40:112-120
 58. Debrun GM, Aletich VA, Kehrli P, et al. Aneurysm geometry: an important criterion in selecting patients for Guglielmi detachable coiling. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1998;38 Suppl:1-20
 59. Debrun GM, Varsos V, Liszczak TM, et al. Obliteration of experimental aneurysms in dogs with isobutyl-cyanoacrylate. *J Neurosurg* 1984;61:37-43
 60. Dennis LJ, Claassen J, Hirsch LJ, et al. Nonconvulsive status epilepticus after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2002;51:1136-1143
 61. Deshaies EM, Bagla S, Agner C, et al. Determination of filling volumes in HydroCoil-treated aneurysms by using three-dimensional computerized tomography angiography. *Neurosurg Focus* 2005;18:E5-

62. DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft). List of MAK and BAT values, Report No. 42; Weinheim, Wiley-VCH 2006
63. Doelken M, Struffert T, Richter G, et al. Flat-panel detector volumetric CT for visualization of subarachnoid hemorrhage and ventricles: preliminary results compared to conventional CT. *Neuroradiology* 2008;50:517-523
64. Dörfler A and Engelhorn T. MR and CT Angiography for Diagnosing Cerebrovascular Diseases: Technique, Indication, and Clinical Application. *Radiologie up2date* 2006a;6(1):49-64
65. Dörfler A, Forsting M, Rijntjes M, et al. *Neuroradiologische Diagnostik* 2006b;2., aktualisierte Auflage:171-198
66. Dörfler A and Kloska S. *Neuroradiologische Diagnostik und interventionelle Therapie zerebrovaskulärer Erkrankungen*. *Nervenheilkunde* 2009;2009 (Vol. 28): Heft 7 2009 (421 - 500):431-437
67. Drake CG, Peerless SJ, Ferguson GG. Hunterian proximal arterial occlusion for giant aneurysms of the carotid circulation. *J Neurosurg* 1994;81:656-665
68. Dudeck O, Hoffmann KT, Wieners G, et al. Application of multislice detector spiral computed tomography to intracranial aneurysms: first clinical experience. *Radiologe* 2003;43:310-318
69. Edlow JA and Caplan LR. Avoiding pitfalls in the diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* 2000;342:29-36
70. Endo T, Tominaga T, Konno H, et al. Fatal subarachnoid hemorrhage, with brainstem and cerebellar infarction, caused by *Aspergillus* infection after cerebral aneurysm surgery: case report. *Neurosurgery* 2002;50:1147-1150
71. Engelhardt G and Fleig H. 1-Methyl-2-pyrrolidinone (NMP) does not induce structural and numerical chromosomal aberrations in vivo. *Mutat Res* 1993;298:149-155
72. Engelhorn T, Struffert T, Richter G, et al. Flat panel detector angiographic CT in the management of aneurysmal rupture during coil embolization. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:1581-1584
73. Fanning NF, Berentei Z, Brennan PR, et al. HydroCoil as an adjuvant to bare platinum coil treatment of 100 cerebral aneurysms. *Neuroradiology* 2007;49:139-148
74. Fernandez ZA, Guglielmi G, Vinuela F, et al. Endovascular occlusion of intracranial aneurysms with electrically detachable coils: correlation of aneurysm neck size and treatment results. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994;15:815-820
75. Fiorella D, Albuquerque FC, Deshmukh VR, et al. In-stent stenosis as a delayed complication of neuroform stent-supported coil embolization of an incidental carotid terminus aneurysm. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004a;25:1764-1767
76. Fiorella D, Albuquerque FC, Deshmukh VR, et al. Usefulness of the Neuroform stent for the treatment of cerebral aneurysms: results at initial (3-6-mo) follow-up. *Neurosurgery*

2005;56:1191-1201

77. Fiorella D, Albuquerque FC, Deshmukh VR, et al. Endovascular reconstruction with the Neuroform stent as monotherapy for the treatment of uncoilable intradural pseudoaneurysms. *Neurosurgery* 2006a;59:291-300
78. Fiorella D, Albuquerque FC, Han P, et al. Preliminary experience using the Neuroform stent for the treatment of cerebral aneurysms. *Neurosurgery* 2004b;54:6-16
79. Fiorella D, Albuquerque FC, McDougall CG. Durability of aneurysm embolization with matrix detachable coils. *Neurosurgery* 2006b;58:51-59
80. Fiorella D, Albuquerque FC, Woo H, et al. Neuroform in-stent stenosis: incidence, natural history, and treatment strategies. *Neurosurgery* 2006c;59:34-42
81. Forget TR, Jr., Benitez R, Veznedaroglu E, et al. A review of size and location of ruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 2001;49:1322-1325
82. Forsting M. CTA of the ICA bifurcation and intracranial vessels. *Eur Radiol* 2005;15 Suppl 4:D25-D27
83. Forsting M, Cognard C, Sartor K. Intracranial vascular malformations and aneurysms: from diagnostic work-up to endovascular therapy, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 2004; 254 S
84. Forsting M and Wanke I. Endovascular therapy for intracranial aneurysms. *Nervenarzt* 2006;77 Suppl 1:S31-S37
85. Fox AJ, Vinuela F, Pelz DM, et al. Use of detachable balloons for proximal artery occlusion in the treatment of unclippable cerebral aneurysms. *J Neurosurg* 1987;66:40-46
86. Fröhlich HH. Dermatologic agents II. *Pharm Unserer Zeit* 1981;10:168-180
87. Fujiwara T, Mino S, Nagao S, et al. Metastatic choriocarcinoma with neoplastic aneurysms cured by aneurysm resection and chemotherapy. Case report. *J Neurosurg* 1992;76:148-151
88. Gaba RC, Ansari SA, Roy SS, et al. Embolization of intracranial aneurysms with hydrogel-coated coils versus inert platinum coils: effects on packing density, coil length and quantity, procedure performance, cost, length of hospital stay, and durability of therapy. *Stroke* 2006;37:1443-1450
89. Gailloud P, Pray JR, Muster M, et al. An in vitro anatomic model of the human cerebral arteries with saccular arterial aneurysms. *Surg Radiol Anat* 1997;19:119-121
90. Gerber CJ, Lang DA, Neil-Dwyer G, et al. A simple scoring system for accurate prediction of outcome within four days of a subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 1993;122:11-22
91. Gerhards E and Gibian H. The metabolism of dimethyl sulfoxide and its metabolic effects in man and animals. *Ann NY Acad Sci* 1967;65-76
92. German WJ, Black SP. Experimental production of carotid aneurysms. *N Engl J Med*

1954;250:104-106

93. Greenberg MS. Handbook of Neurosurgery. Lakeland, USA: Greenberg Graphics. 4th ed.1997; chapter: subarachnoid hemorrhage
94. Gruber A, Bavinzski G, Standhardt H, et al. Multimodale Therapie zerebraler Aneurysmen. Klinische, technische und angiographische Kriterien in der Entscheidungsfindung. Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie 2007;8:16-26
95. Guglielmi G. History of the genesis of detachable coils. A review. J Neurosurg 2009;111:1-8
96. Guglielmi G, Vinuela F, Dion J, et al. Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 2: Preliminary clinical experience. J Neurosurg 1991a;75:8-14
97. Guglielmi G, Vinuela F, Sepetka I, et al. Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 1: Electrochemical basis, technique, and experimental results. J Neurosurg 1991b;75:1-7
98. Gurian JH, Martin NA, King WA, et al. Neurosurgical management of cerebral aneurysms following unsuccessful or incomplete endovascular embolization. J Neurosurg 1995;83:843-853
99. Hacein-Bey L, Connolly ES, Jr., Mayer SA, et al. Complex intracranial aneurysms: combined operative and endovascular approaches. Neurosurgery 1998;43:1304-1312
100. Hamada J, Kai Y, Morioka M, et al. A nonadhesive liquid embolic agent composed of ethylene vinyl alcohol copolymer and ethanol mixture for the treatment of cerebral arteriovenous malformations: experimental study. J Neurosurg 2002;97:889-895
101. Han PP, Albuquerque FC, Ponce FA, et al. Percutaneous intracranial stent placement for aneurysms. J Neurosurg 2003;99:23-30
102. Häring R, Zilch H. Chirurgie. Berlin, New York, Walter de Gruyter,1997; Kap.34:446-447
103. Hasan D, Lindsay KW, Wijdicks EF, et al. Effect of fludrocortisone acetate in patients with subarachnoid hemorrhage. Stroke 1989;20:1156-1161
104. Hayakawa M, Murayama Y, Duckwiler GR, et al. Natural history of the neck remnant of a cerebral aneurysm treated with the Guglielmi detachable coil system. J Neurosurg 2000;93:561-568
105. Heran NS, Song JK, Namba K, et al. The utility of DynaCT in neuroendovascular procedures. AJNR Am J Neuroradiol 2006;27:330-332
106. Higashida RT, Halbach VV, Cahan LD, et al. Transluminal angioplasty for treatment of intracranial arterial vasospasm. J Neurosurg 1989;71:648-653
107. Higashida RT, Hieshima GB, Halbach VV. Advances in the treatment of complex cerebrovascular disorders by interventional neurovascular techniques. Circulation 1991;83:I196-I206

108. Hodosh M, Hodosh SH, Hodosh AJ. Treatment of aphthous stomatitis with saturated potassium nitrate/dimethyl isosorbide. *Quintessence Int* 2004;35:137-141
109. Hoh BL, Putman CM, Budzik RF, et al. Combined surgical and endovascular techniques of flow alteration to treat fusiform and complex wide-necked intracranial aneurysms that are unsuitable for clipping or coil embolization. *J Neurosurg* 2001;95:24-35
110. Holmes B and Harbaugh RE. Traumatic intracranial aneurysms: a contemporary review. *J Trauma* 1993;35:855-860
111. Hope JK, Wilson JL, Thomson FJ. Three-dimensional CT angiography in the detection and characterization of intracranial berry aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996;17:439-445
112. Hopkins LN, Grand W. Extracranial-intracranial arterial bypass in the treatment of aneurysms of the carotid and middle cerebral arteries. *Neurosurgery* 1979;5:21-31
113. HSDB, Hazardous Substances Data Bank. Bethesda, MD: National Library of Medicine (US), 2004. Dimethyl isosorbide. Available at <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB2004>;
114. Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 1968;28:14-20
115. Inagawa T. What are the actual incidence and mortality rates of subarachnoid hemorrhage? *Surg Neurol* 1997;47:47-52
116. Inagawa T, Kamiya K, Ogasawara H, et al. Rebleeding of ruptured intracranial aneurysms in the acute stage. *Surg Neurol* 1987;28:93-99
117. Ishihara S, Mawad ME, Ogata K, et al. Histopathologic findings in human cerebral aneurysms embolized with platinum coils: report of two cases and review of the literature. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23:970-974
118. Jahan R, Murayama Y, Gobin YP, et al. Embolization of arteriovenous malformations with Onyx: clinicopathological experience in 23 patients. *Neurosurgery* 2001;48:984-995
119. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet* 1975;1:480-484
120. Johnston SC, Zhao S, Dudley RA, et al. Treatment of unruptured cerebral aneurysms in California. *Stroke* 2001;32:597-605
121. Jordan O, Doelker E, Rufenacht DA. Biomaterials used in injectable implants (liquid embolics) for percutaneous filling of vascular spaces. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2005;28:561-569
122. Juvela S. Natural history of unruptured intracranial aneurysms: risks for aneurysm formation, growth, and rupture. *Acta Neurochir Suppl* 2002;82:27-30
123. Kalender WA, Kyriakou Y. Flat-detector computed tomography (FD-CT). *Eur Radiol* 2007;17:2767-2779

124. Kallmes DF, Altes TA, Vincent DA, et al. Experimental side-wall aneurysms: a natural history study. *Neuroradiology* 1999;41:338-341
125. Kang HS, Han MH, Lee TH, et al. Embolization of intracranial aneurysms with hydrogel-coated coils: result of a Korean multicenter trial. *Neurosurgery* 2007;61:51-58
126. Kangasniemi M, Makela T, Koskinen S, et al. Detection of intracranial aneurysms with two-dimensional and three-dimensional multislice helical computed tomographic angiography. *Neurosurgery* 2004;54:336-340
127. Kaptain GJ, Lanzino G, Kassell NF. Subarachnoid haemorrhage: epidemiology, risk factors, and treatment options. *Drugs Aging* 2000;17:183-199
128. Kassell NF, Helm G, Simmons N, et al. Treatment of cerebral vasospasm with intra-arterial papaverine. *J Neurosurg* 1992;77:848-852
129. Kassell NF, Sprowell JA, Boarini DJ, et al. Effect of dimethyl sulfoxide on the cerebral and systemic circulations of the dog. *Neurosurgery* 1983;12:24-28
130. Kassell NF, Torner JC, Haley EC, Jr., et al. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 1: Overall management results. *J Neurosurg* 1990a;73:18-36
131. Kassell NF, Torner JC, Jane JA, et al. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 2: Surgical results. *J Neurosurg* 1990b;73:37-47
132. Katsaridis V, Papagiannaki C, Aimar E. Curative embolization of cerebral arteriovenous malformations (AVMs) with Onyx in 101 patients. *Neuroradiology* 2008;50:589-597
133. Katsaridis V, Papagiannaki C, Violaris C. Guglielmi detachable coils versus matrix coils: a comparison of the immediate posttreatment results of the embolization of 364 cerebral aneurysms in 307 patients: a single-center, single-surgeon experience. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:1841-1848
134. Kerber CW, Cromwell LD, Zanetti PH. Experimental carotid aneurysms: Part 2. Endovascular treatment with cyanoacrylate. *Neurosurgery* 1985;16:13-17
135. Kerber CW, Wong W. Liquid acrylic adhesive agents in interventional neuroradiology. *Neurosurg Clin N Am* 2000;11:85-ix
136. Killer M, Bavinzski G, Gruber A, et al. Giant or fusiform cerebral aneurysms: a new endovascular technique for parent vessel occlusion. Presented at the International Congress on Minimally Invasive Neurosurgery, Paris, France, May 1997
137. Kinugasa K, Mandai S, Terai Y, et al. Direct thrombosis of aneurysms with cellulose acetate polymer. Part II: Preliminary clinical experience. *J Neurosurg* 1992;77:501-507
138. Kinugasa K, Mandai S, Tsuchida S, et al. Direct thrombosis of a pseudoaneurysm after obliteration of a carotid-cavernous fistula with cellulose acetate polymer: technical case report. *Neurosurgery* 1994a;35:755-759
139. Kinugasa K, Mandai S, Tsuchida S, et al. Cellulose acetate polymer thrombosis for the emergency treatment of aneurysms: angiographic findings, clinical experience and

- histopathological study. *Neurosurgery* 1994b;34:694-701
140. Kligman AM. Dimethyl sulfoxide 2. *JAMA* 1965a;193:923-928
 141. Kligman AM. Topical pharmacology and toxicology of dimethyl sulfoxide 1. *JAMA* 1965b;193:796-804
 142. Klisch J, Schellhammer F, Zitt J, et al. Combined stent implantation and embolization with liquid 2-polyhydroxyethyl methacrylate for treatment of experimental canine wide-necked aneurysms. *Neuroradiology* 2002;44:503-512
 143. Koizumi A, Fujii M, Kondoh M, et al. Effect of N-methyl-2-pyrrolidone on skin permeation of estradiol. *Eur J Pharm Biopharm* 2004;57:473-478
 144. Konishi Y, Fukasaku K, Kobori T, et al. Flow in a tube with an aneurysmal sac: Effect of aneurysm and stent. *Interventional Neuroradiology* 2006;12:53-56
 145. Kruss B. Die Hilfsstoffauswahl für Arzneiformen unter gesetzlichen und toxikologischen Aspekten. *Acta Pharm Technol* 1989;187-196
 146. Kwan ES, Heilman CB, Shucart WA, et al. Enlargement of basilar artery aneurysms following balloon occlusion--"water-hammer effect". Report of two cases. *J Neurosurg* 1991;75:963-968
 147. Landwehr P, Arnold S, Voshage G, et al. Embolotherapy: principles and indications. *Radiologie* 2008;48:73-95
 148. Lanzino G, Kanaan Y, Perrini P, et al. Emerging concepts in the treatment of intracranial aneurysms: stents, coated coils, and liquid embolic agents. *Neurosurgery* 2005;57:449-459
 149. Larson JJ, Tew JM, Jr., Tomsick TA, et al. Treatment of aneurysms of the internal carotid artery by intravascular balloon occlusion: long-term follow-up of 58 patients. *Neurosurgery* 1995;36:26-30
 150. Laurent A, Mottu F, Chapot R, et al. Cardiovascular effects of selected water-miscible solvents for pharmaceutical injections and embolization materials: a comparative hemodynamic study using a sheep model. *PDA J Pharm Sci Technol* 2007;61:64-74
 151. Lawton MT, Quinones-Hinojosa A, Sanai N, et al. Combined microsurgical and endovascular management of complex intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 2003;52:263-274
 152. Lawton MT, Spetzler RF. Surgical strategies for giant intracranial aneurysms. *Neurosurg Clin N Am* 1998;9:725-742
 153. Leblanc R. The minor leak preceding subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1987;66:35-39
 154. Lee KP, Chromey NC, Culik R, et al. Toxicity of N-methyl-2-pyrrolidone (NMP): teratogenic, subchronic, and two-year inhalation studies. *Fundam Appl Toxicol* 1987;9:222-235

155. Levy DI. Embolization of wide-necked anterior communicating artery aneurysm: technical note. *Neurosurgery* 1997;41:979-982
156. Lindsay KW, Teasdale GM, Knill-Jones RP. Observer variability in assessing the clinical features of subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1983;58:57-62
157. Linfante I, Wakhloo AK. Brain aneurysms and arteriovenous malformations: advancements and emerging treatments in endovascular embolization. *Stroke* 2007;38:1411-1417
158. Linn FH, Rinkel GJ, Algra A, et al. Incidence of subarachnoid hemorrhage: role of region, year, and rate of computed tomography: a meta-analysis. *Stroke* 1996;27:625-629
159. Longstreth WT, Jr., Nelson LM, Koepsell TD, et al. Cigarette smoking, alcohol use, and subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1992;23:1242-1249
160. Longstreth WT, Nelson LM, Koepsell TD, et al. Subarachnoid hemorrhage and hormonal factors in women. A population-based case-control study. *Ann Intern Med* 1994;121:168-173
161. Lubicz B, Piotin M, Mounayer C, et al. Selective endovascular treatment of intracranial aneurysms with a liquid embolic: a single-center experience in 39 patients with 41 aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:885-893
162. Macdonald RL, Kassell NF, Mayer S, et al. Clazosentan to overcome neurological ischemia and infarction occurring after subarachnoid hemorrhage (CONSCIOUS-1): randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 dose-finding trial. *Stroke* 2008;39:3015-3021
163. Macdonald RL, Mojtahedi S, Johns L, et al. Randomized comparison of Guglielmi detachable coils and cellulose acetate polymer for treatment of aneurysms in dogs. *Stroke* 1998;29:478-485
164. Malek AM, Halbach VV, Phatouros CC, et al. Balloon-assist technique for endovascular coil embolization of geometrically difficult intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 2000;46:1397-1406
165. Manabe H, Fujita S, Hatayama T, et al. Rerupture of coil-embolized aneurysm during long-term observation. Case report. *J Neurosurg* 1998;88:1096-1098
166. Mandai S, Kinugasa K, Ohmoto T. Direct thrombosis of aneurysms with cellulose acetate polymer. Part I: Results of thrombosis in experimental aneurysms. *J Neurosurg* 1992;77:497-500
167. Maron D, Katzenellenbogen J, Ames BN. Compatibility of organic solvents with the Salmonella/microsome test. *Mutat Res* 1981;88:343-350
168. Mathis JM, Barr JD, Jungreis CA, et al. Temporary balloon test occlusion of the internal carotid artery: experience in 500 cases. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16:749-754
169. Matsko DE and Bogachenko DV. Giant aneurysms of the cerebral vessels. *Arkh Patol* 1981;43:29-35

170. Mawad ME, Cekirge S, Ciceri E, et al. Endovascular treatment of giant and large intracranial aneurysms by using a combination of stent placement and liquid polymer injection. *J Neurosurg* 2002;96:474-482
171. Mawad ME, Klucznick RP, Ciceri EF. Endovascular treatment of cerebral aneurysms with the liquid polymer ONYX: initial clinical experience. Presented at the 39th annual meeting of the American Society of Neuroradiology, Boston, April 23-27, 2001:290
172. Mayberg MR, Batjer HH, Dacey R, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1994;25:2315-2328
173. Mayer VW, Goin CJ, Taylor-Mayer RE. Aneuploidy induction in *Saccharomyces cerevisiae* by two solvent compounds, 1-methyl-2-pyrrolidinone and 2-pyrrolidinone. *Environ Mol Mutagen* 1988;11:31-40
174. McCormick WF and Acosta-Rua GJ. The size of intracranial saccular aneurysms. An autopsy study. *J Neurosurg* 1970;33:422-427
175. Mericle RA, Wakhloo AK, Lopes DK, et al. Delayed aneurysm regrowth and recanalization after Guglielmi detachable coil treatment. Case report. *J Neurosurg* 1998;89:142-145
176. Metens T, Rio F, Baleriaux D, et al. Intracranial aneurysms: detection with gadolinium-enhanced dynamic three-dimensional MR angiography-initial results. *Radiology* 2000;216:39-46
177. Miller CA, Hill SA, Hunt WE. "De novo" aneurysms. A clinical review. *Surg Neurol* 1985;24:173-180
178. Misch DW and Misch MS. The effect of dimethyl sulfoxide on a lysosomal membrane. *Ann N Y Acad Sci* 1975;243:54-59
179. Mokri B, Schievink WI, Olsen KD, et al. Spontaneous dissection of the cervical internal carotid artery. Presentation with lower cranial nerve palsies. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992;118:431-435
180. Molyneux A, Kerr R, Stratton I, et al. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet* 2002;360:1267-1274
181. Molyneux AJ, Cekirge S, Saatci I, et al. Cerebral Aneurysm Multicenter European Onyx (CAMEO) trial: results of a prospective observational study in 20 European centers. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25:39-51
182. Molyneux AJ and Coley SC. Embolization of spinal cord arteriovenous malformations with an ethylene vinyl alcohol copolymer dissolved in dimethyl sulfoxide (Onyx liquid embolic system). Report of two cases. *J Neurosurg Spine* 2000;93:304-308
183. Molyneux AJ, Kerr RS, Birks J, et al. Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death, or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): long-term follow-up.

Lancet Neurol 2009;8:427-433

184. Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, et al. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet* 2005;366:809-817
185. Moret J. One year experience and follow up of 18 intracranial aneurysms treated with ONYX injection: analysis of results. Presented at the 39th annual meeting of the American Society of Neuroradiology, Boston, April 23-27, 2001:291
186. Moret J, Pierot L, Boulin A, et al. Endovascular treatment of anterior communicating artery aneurysms using Guglielmi detachable coils. *Neuroradiology* 1996;38:800-805
187. Mori T, Katayama Y, Kawamata T, et al. Improved efficiency of hypervolemic therapy with inhibition of natriuresis by fludrocortisone in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1999;91:947-952
188. Morley TP and Barr HW. Giant intracranial aneurysms: diagnosis, course, and management. *Clin Neurosurg* 1969;16:73-94
189. Mottu F, Gailloud P, Massuelle D, et al. In vitro assessment of new embolic liquids prepared from preformed polymers and water-miscible solvents for aneurysm treatment. *Biomaterials* 2000a;21:803-811
190. Mottu F, Laurent A, Rufenacht DA, et al. Organic solvents for pharmaceutical parenterals and embolic liquids: a review of toxicity data. *PDA J Pharm Sci Technol* 2000b;54:456-469
191. Mottu F, Rufenacht DA, Laurent A, et al. Iodine-containing cellulose mixed esters as radiopaque polymers for direct embolization of cerebral aneurysms and arteriovenous malformations. *Biomaterials* 2002;23:121-131
192. Mottu F, Stelling MJ, Rufenacht DA, et al. Comparative hemolytic activity of undiluted organic water-miscible solvents for intravenous and intra-arterial injection. *PDA J Pharm Sci Technol* 2001;55:16-23
193. Murata J, Sawamura Y, Takahashi A, et al. Intracerebral hemorrhage caused by a neoplastic aneurysm from small-cell lung carcinoma: case report. *Neurosurgery* 1993;32:124-126
194. Murayama Y, Nien YL, Duckwiler G, et al. Guglielmi detachable coil embolization of cerebral aneurysms: 11 years' experience. *J Neurosurg* 2003a;98:959-966
195. Murayama Y, Tateshima S, Gonzalez NR, et al. Matrix and bioabsorbable polymeric coils accelerate healing of intracranial aneurysms: long-term experimental study. *Stroke* 2003b;34:2031-2037
196. Murayama Y, Vinuela F, Duckwiler GR, et al. Embolization of incidental cerebral aneurysms by using the Guglielmi detachable coil system. *J Neurosurg* 1999;90:207-214
197. Murayama Y, Vinuela F, Ishii A, et al. Initial clinical experience with matrix detachable

- coils for the treatment of intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 2006;105:192-199
198. Murayama Y, Vinuela F, Suzuki Y, et al. Ion implantation and protein coating of detachable coils for endovascular treatment of cerebral aneurysms: concepts and preliminary results in swine models. *Neurosurgery* 1997;40:1233-1243
 199. Murayama Y, Vinuela F, Tateshima S, et al. Bioabsorbable polymeric material coils for embolization of intracranial aneurysms: a preliminary experimental study. *J Neurosurg* 2001;94:454-463
 200. Murayama Y, Vinuela F, Tateshima S, et al. Endovascular treatment of experimental aneurysms by use of a combination of liquid embolic agents and protective devices. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:1726-1735
 201. Murayama Y, Vinuela F, Ulhoa A, et al. Nonadhesive liquid embolic agent for cerebral arteriovenous malformations: preliminary histopathological studies in swine rete mirabile. *Neurosurgery* 1998;43:1164-1175
 202. Naidech AM, Janjua N, Kreiter KT, et al. Predictors and impact of aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage. *Arch Neurol* 2005;62:410-416
 203. Nestmann ER, Chu I, Kowbel DJ, et al. Short-lived mutagen in Salmonella produced by reaction of trichloroacetic acid and dimethyl sulphoxide. *Can J Genet Cytol* 1980;22:35-40
 204. National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (NICNAS). Canberra, Australia. Full report on Arlasolve DMI, 2004
 205. Nishi S, Taki W, Nakahara I, et al. Embolization of cerebral aneurysms with a liquid embolus, EVAL mixture: report of three cases. *Acta Neurochir (Wien)* 1996;138:294-300
 206. Nomura R, Yoshida D, Kim K, et al. Intracerebral hemorrhage caused by a neoplastic aneurysm from pleomorphic lung carcinoma. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2009;49:33-36
 207. Ostergaard JR. Headache as a warning symptom of impending aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cephalalgia* 1991;11:53-55
 208. Page KB, Howell SJ, Smith CM, et al. Bilirubin, ferritin, D-dimers and erythropages in the cerebrospinal fluid of patients with suspected subarachnoid haemorrhage but negative computed tomography scans. *J Clin Pathol* 1994;47:986-989
 209. Pamuk AG, Saatci I, Cekirge HS, et al. A contribution to the controversy over dimethyl sulfoxide toxicity: anesthesia monitoring results in patients treated with Onyx embolization for intracranial aneurysms. *Neuroradiology* 2005;47:380-386
 210. Panagiotopoulos V, Gizewski E, Asgari S, et al. Embolization of intracranial arteriovenous malformations with ethylene-vinyl alcohol copolymer (Onyx). *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30:99-106
 211. Pandey AS, Koebbe C, Rosenwasser RH, et al. Endovascular coil embolization of ruptured and unruptured posterior circulation aneurysms: review of a 10-year experience. *Neurosurgery* 2007;60:626-636

212. Papke K and Brassel F. Modern cross-sectional imaging of head and neck vessels. *Radiologe* 2010;50:377-398
213. Papke K, Kuhl CK, Fruth M, et al. Intracranial aneurysms: role of multidetector CT angiography in diagnosis and endovascular therapy planning. *Radiology* 2007;244:532-540
214. Payan JP, Boudry I, Beydon D, et al. Toxicokinetics and metabolism of N-[(14)C]N-methyl-2-pyrrolidone in male Sprague-Dawley rats: in vivo and in vitro percutaneous absorption. *Drug Metab Dispos* 2003;31:659-669
215. Pharmasolve. NMP (N-methyl-2-pyrrolidone). ISP Technical Note, 1990
216. Pia HW and Zierski J. Giant cerebral aneurysms. *Neurosurg Rev* 1982;5:117-148
217. Pötin M, Mandai S, Murphy KJ, et al. Dense packing of cerebral aneurysms: an in vitro study with detachable platinum coils. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:757-760
218. Piske RL, Kanashiro LH, Paschoal E, et al. Evaluation of Onyx HD-500 embolic system in the treatment of 84 wide-neck intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 2009;64:E865-E875
219. Powell MF, Nguyen T, Baloian L. Compendium of excipients for parenteral formulations. *PDA J Pharm Sci Technol* 1998;52:238-311
220. Preiss H, Reinartz J, Lowens S, et al. Anesthesiological management of neuroendovascular interventions. *Anaesthesist* 2006;55:679-692
221. Priborsky J and Muhlbachova E. Evaluation of in-vitro percutaneous absorption across human skin and in animal models. *J Pharm Pharmacol* 1990;42:468-472
222. Qureshi AI, Sung GY, Suri MF, et al. Factors associated with aneurysm size in patients with subarachnoid hemorrhage: effect of smoking and aneurysm location. *Neurosurgery* 2000;46:44-50
223. Qureshi AI, Suri MF, Sung GY, et al. Prognostic significance of hypernatremia and hyponatremia among patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2002;50:749-755
224. Raabe A, Seifert V, Schmiedek P, et al. Recommendations for the management of unruptured intracranial aneurysms. *Zentralbl Neurochir* 2002;63:70-76
225. Raaymakers TW. Functional outcome and quality of life after angiography and operation for unruptured intracranial aneurysms. On behalf of the MARS Study Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:571-576
226. Raps EC, Rogers JD, Galetta SL, et al. The clinical spectrum of unruptured intracranial aneurysms. *Arch Neurol* 1993;50:265-268
227. Raymond J, Berthelet F, Desfaits AC, et al. Cyanoacrylate Embolization of Experimental Aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23:129-138
228. Redekop G, TerBrugge K, Willinsky R. Subarachnoid hemorrhage from vertebrobasilar dissecting aneurysm treated with staged bilateral vertebral artery occlusion: the importance

- of early follow-up angiography: technical case report. *Neurosurgery* 1999;45:1258-1262
229. Reed KW and Yalkowsky SH. Lysis of human red blood cells in the presence of various cosolvents. *J Parenter Sci Technol* 1985;39:64-69
 230. Report on carcinogens. tenth edition. Carcinogen profiles 2002. *Rep Carcinog* 2002;10:i-263, 1
 231. Reul J, Weis J, Spetzger U, et al. Long-term angiographic and histopathologic findings in experimental aneurysms of the carotid bifurcation embolized with platinum and tungsten coils. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997;18:35-42
 232. Richling B. History of endovascular surgery: personal accounts of the evolution. *Neurosurgery* 2006;59:S30-S38
 233. Richter G, Engelhorn T, Struffert T, et al. Flat panel detector angiographic CT for stent-assisted coil embolization of broad-based cerebral aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28:1902-1908
 234. Riley CM, McLemore R, Preul MC, et al. Gelling process differences in reverse emulsion, in situ gelling polymeric materials for intracranial aneurysm embolization, formulated with injectable contrast agents. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2011;96:47-56
 235. Ringer AJ, Lanzino G, Veznedaroglu E, et al. Does angiographic surveillance pose a risk in the management of coiled intracranial aneurysms? A multicenter study of 2243 patients. *Neurosurgery* 2008;63:845-849
 236. Rinkel GJ, Djibuti M, Algra A, et al. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke* 1998;29:251-256
 237. Rinne J, Hernesniemi J, Puranen M, et al. Multiple intracranial aneurysms in a defined population: prospective angiographic and clinical study. *Neurosurgery* 1994;35:803-808
 238. Rosen DS and Macdonald RL. Subarachnoid hemorrhage grading scales: a systematic review. *Neurocrit Care* 2005;2:110-118
 239. Rosenorn J and Eskesen V. Patients with ruptured intracranial saccular aneurysms: clinical features and outcome according to the size. *Br J Neurosurg* 1994;8:73-78
 240. Ross IB and Dhillon GS. Balloon assistance as a routine adjunct to the endovascular treatment of cerebral aneurysms. *Surg Neurol* 2006;66:593-601
 241. Saatci I, Cekirge HS, Ciceri EF, et al. CT and MR imaging findings and their implications in the follow-up of patients with intracranial aneurysms treated with endosaccular occlusion with onyx. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24:567-578
 242. Saatci I, Cekirge HS, Ozturk MH, et al. Treatment of internal carotid artery aneurysms with a covered stent: experience in 24 patients with mid-term follow-up results. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25:1742-1749
 243. Sabolek M, Bachus-Banaschak K, Bachus R, et al. Multiple cerebral aneurysms as delayed complication of left cardiac myxoma: a case report and review. *Acta Neurol Scand*

2005;111:345-350

244. Saillenfait AM, Gallissot F, Langonne I, et al. Developmental toxicity of N-methyl-2-pyrrolidone administered orally to rats. *Food Chem Toxicol* 2002;40:1705-1712
245. Saillenfait AM, Gallissot F, Morel G. Developmental toxicity of N-methyl-2-pyrrolidone in rats following inhalation exposure. *Food Chem Toxicol* 2003;41:583-588
246. Salim AS. Role of free radical scavengers in the management of refractory duodenal ulceration. A new approach. *J Surg Res* 1994;56:45-52
247. Sames TA, Storrow AB, Finkelstein JA, et al. Sensitivity of new-generation computed tomography in subarachnoid hemorrhage. *Acad Emerg Med* 1996;3:16-20
248. Samoszuk M, Reid ME, Toy PT. Intravenous dimethylsulfoxide therapy causes severe hemolysis mimicking a hemolytic transfusion reaction. *Transfusion* 1983;23:405-
249. Sampei K, Hashimoto N, Kazekawa K, et al. Histological changes in brain tissue and vasculature after intracarotid infusion of organic solvents in rats. *Neuroradiology* 1996;38:291-294
250. Schievink WI. Genetics of intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 1997a;40:651-662
251. Schievink WI. Intracranial aneurysms. *N Engl J Med* 1997b;336:28-40
252. Schievink WI, Katzmann JA, Piepgras DG. Alpha-1-antitrypsin deficiency in spontaneous intracranial arterial dissections. *Cerebrovasc Dis* 1998a;8:42-44
253. Schievink WI, Katzmann JA, Piepgras DG, et al. Alpha-1-antitrypsin phenotypes among patients with intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 1996;84:781-784
254. Schievink WI, Meyer FB, Parisi JE, et al. Fibromuscular dysplasia of the internal carotid artery associated with alpha1-antitrypsin deficiency. *Neurosurgery* 1998b;43:229-233
255. Schievink WI, Parisi JE, Piepgras DG, et al. Intracranial aneurysms in Marfan's syndrome: an autopsy study. *Neurosurgery* 1997;41:866-870
256. Schievink WI, Prendergast V, Zabramski JMRupture of a previously documented small asymptomatic intracranial aneurysm in a patient with autosomal dominant polycystic kidney disease. Case report. *J Neurosurg* 1998c;89:479-482
257. Schievink WI, Wijdicks EF, Piepgras DG, et al. The poor prognosis of ruptured intracranial aneurysms of the posterior circulation. *J Neurosurg* 1995;82:791-795
258. Serbinenko FA. Balloon catheterization and occlusion of major cerebral vessels. *J Neurosurg* 1974;41:125-145
259. Seron A, Moine L, Laurent A, et al. An embolic gelling solution based on acrylic copolymers in ethanol for the treatment of arteriovenous malformations. *Biomaterials* 2009;30:3436-3443
260. Shively ML, Coonts BA, Renner WD, et al. Physico-chemical characterization of a

- polymeric injectable implant delivery system. *J Control Rel* 1995;33:237-243
261. Siekmann R, Wakhloo AK, Lieber BB, et al. Modification of a previously described arteriovenous malformation model in the swine: endovascular and combined surgical/endovascular construction and hemodynamics. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:1722-1725
 262. Siekmann R, Weber W, Kis B, et al. Transvenous Treatment of a Dural Arteriovenous Fistula of the Transverse Sinus by Embolization with Platinum Coils and Onyx HD 500+. *Interv Neuroradiol* 2005;11:281-286
 263. Simon SD, Eskioglu E, Reig A, et al. Endovascular treatment of side wall aneurysms using a liquid embolic agent: a US single-center prospective trial. *Neurosurgery* 2010;67:855-860
 264. Simonsen L, Petersen MB, Groth L. In vivo skin penetration of salicylic compounds in hairless rats. *Eur J Pharm Sci* 2002;17:95-104
 265. Skalej M. Interventional radiology - Image-guided minimal invasive procedures for treatment of neurological diseases. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2009;44:680-686
 266. Slob MJ, Sluzewski M, van Rooij WJ. The relation between packing and reopening in coiled intracranial aneurysms: a prospective study. *Neuroradiology* 2005;47:942-945
 267. Snyder R. Ethyl Browning's Toxicity and Metabolism of Industrial Solvents. Volume II: Nitrogen and Phosphorus Solvents. Book 1990;2nd Ed.:240-241
 268. Solymosi L, Chapot R, Bendszus M. Stent, Balloon, or Clip? The Problem of Wide-Necked Aneurysms. *Klin Neuroradiol* 2005;5:145-160
 269. Song DL, Leng B, Zhou LF, et al. Onyx in treatment of large and giant cerebral aneurysms and arteriovenous malformations. *Chin Med J (Engl)* 2004;117:1869-1872
 270. Squillante E, Needham T, Maniar A, et al. Codiffusion of propylene glycol and dimethyl isosorbide in hairless mouse skin. *Eur J Pharm Biopharm* 1998;46:265-271
 271. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the nurses' health study. *N Engl J Med* 1991;325:756-762
 272. Struffert T, Roth C, Romeike B, et al. Onyx in an experimental aneurysm model: histological and angiographic results. *J Neurosurg* 2008;109:77-82
 273. Styler MJ, Topolsky DL, Crilley PA, et al. Transient high grade heart block following autologous bone marrow infusion. *Bone Marrow Transplant* 1992;10:435-438
 274. Suga M, Yamamoto Y, Sunami N, et al. Rupture of previously documented asymptomatic unruptured aneurysms--aneurysm size: risk factor for aneurysm rupture. *No Shinkei Geka* 2002;30:609-615
 275. Sugi K, Kinugasa K, Mandai S, et al. Direct thrombosis of experimental aneurysms with cellulose acetate polymer (CAP): technical aspects, angiographic follow up, and

- histological study. *J Neurosurg* 1995;83:531-538
276. Suh DC, Kim KS, Lim SM, et al. Technical feasibility of embolizing aneurysms with glue (N-butyl 2-cyanoacrylate): experimental study in rabbits. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24:1532-1539
 277. Sure U, Becker R, Petermeyer M, et al. Aneurysm of the posterior inferior cerebellar artery caused by a traumatic perforating artery tear-out mechanism in a child. *Childs Nerv Syst* 1999;15:354-356
 278. Szikora I, Guterman LR, Wells KM, et al. Combined use of stents and coils to treat experimental wide-necked carotid aneurysms: preliminary results. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994;15:1091-1102
 279. Taki W, Yonekawa Y, Iwata H, et al. A new liquid material for embolization of arteriovenous malformations. *AJNR Am J Neuroradiol* 1990;11:163-168
 280. Taschner CA, Leclerc X, Rachdi H, et al. Matrix detachable coils for the endovascular treatment of intracranial aneurysms: analysis of early angiographic and clinical outcomes. *Stroke* 2005;36:2176-2180
 281. Teasdale G and Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974;2:81-84
 282. Teasdale GM, Drake CG, Hunt W, et al. A universal subarachnoid hemorrhage scale: report of a committee of the World Federation of Neurosurgical Societies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:1457-
 283. Teng MM, Chen CC, Lirng JF, et al. N-butyl-2-cyanoacrylate for embolisation of carotid aneurysm. *Neuroradiology* 1994;36:144-147
 284. Terada T, Nakamura Y, Nakai K, et al. Embolization of arteriovenous malformations with peripheral aneurysms using ethylene vinyl alcohol copolymer. Report of three cases. *J Neurosurg* 1991;75:655-660
 285. Tokunaga K, Kinugasa K, Mandai S, et al. Partial thrombosis of canine carotid bifurcation aneurysms with cellulose acetate polymer. *Neurosurgery* 1998;42:1135-1142
 286. Toole JF and Patel AN, *Zerebro-vaskuläre Störungen (Cerebrovascular disorders, dt.)*, Kapitel 25: Aneurysmen intrakranieller Arterien, 1980
 287. Topacoglu H, Karcioğlu O, Ozsarac M, et al. Massive intracranial hemorrhage associated with the ingestion of dimethyl sulfoxide. *Vet Hum Toxicol* 2004;46:138-140
 288. Tsuruda J, James HE, Camp PE, et al. Acute dimethyl sulfoxide therapy in experimental brain edema: part 2. Effect of dose and concentration on intracranial pressure, blood pressure, and central venous pressure. *Neurosurgery* 1982;10:355-359
 289. Turjman F, Massoud TF, Ji C, et al. Combined stent implantation and endosaccular coil placement for treatment of experimental wide-necked aneurysms: a feasibility study in swine. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994;15:1087-1090

290. Vajkoczy P, Meyer B, Weidauer S, et al. Clazosentan (AXV-034343), a selective endothelin A receptor antagonist, in the prevention of cerebral vasospasm following severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase IIa study. *J Neurosurg* 2005;103:9-17
291. van Rooij WJ, Sluzewski M, Beute GN. Brain AVM embolization with Onyx. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28:172-177
292. Velat GJ, Reavey-Cantwell JF, Siström C, et al. Comparison of N-butyl cyanoacrylate and onyx for the embolization of intracranial arteriovenous malformations: analysis of fluoroscopy and procedure times. *Neurosurgery* 2008;63:ONS73-ONS78
293. Vieco PT, Morin EE, III, Gross CE. CT angiography in the examination of patients with aneurysm clips. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996;17:455-457
294. Vinters HV, Galil KA, Lundie MJ, et al. The histotoxicity of cyanoacrylates. A selective review. *Neuroradiology* 1985;27:279-291
295. Vinuela F, Duckwiler G, Mawad M. Guglielmi detachable coil embolization of acute intracranial aneurysm: perioperative anatomical and clinical outcome in 403 patients. *J Neurosurg* 1997;86:475-482
296. Walton JN. The prognosis and management of subarachnoid haemorrhage. *Can Med Assoc J* 1955;72:165-175
297. Wanke I, Doerfler A, Goericke S, et al. Treatment of wide-necked intracranial aneurysms with a self-expanding stent: mid-term results. *Zentralbl Neurochir* 2005;66:163-169
298. Wanke I, Egelhof T, Dorfler A, et al. Intracranial aneurysms: pathogenesis, rupture risk, treatment options. *Rofo* 2003;175:1064-1070
299. Weber W, Kis B, Siekmann R, et al. Preoperative embolization of intracranial arteriovenous malformations with Onyx. *Neurosurgery* 2007;61:244-252
300. Weber W, Siekmann R, Kis B, et al. Treatment and follow-up of 22 unruptured wide-necked intracranial aneurysms of the internal carotid artery with Onyx HD 500. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:1909-1915
301. Weir B, MacDonald N, Mielke B. Intracranial vascular complications of choriocarcinoma. *Neurosurgery* 1978;2:138-142
302. Weir RU, Marcellus ML, Do HM, et al. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage in patients with Hunt and Hess grade 4 or 5: treatment using the Guglielmi detachable coil system. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24:585-590
303. Westermaier T, Stetter C, Vince GH, et al. Prophylactic intravenous magnesium sulfate for treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized, placebo-controlled, clinical study. *Crit Care Med* 2010;38:1284-1290
304. White PM, Teasdale EM, Wardlaw JM, et al. Intracranial aneurysms: CT angiography and MR angiography for detection prospective blinded comparison in a large patient cohort. *Radiology* 2001;219:739-749

305. White PM, Wardlaw JM, Easton V. Can noninvasive imaging accurately depict intracranial aneurysms? A systematic review. *Radiology* 2000;217:361-370
306. White PM, Wardlaw JM, Lindsay KW, et al. The non-invasive detection of intracranial aneurysms: are neuroradiologists any better than other observers? *Eur Radiol* 2003;13:389-396
307. Wiebers DO. Unruptured intracranial aneurysms-risk of rupture and risks of surgical intervention. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. *N Engl J Med* 1998;339:1725-1733
308. Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J, III, et al. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet* 2003;362:103-110
309. Wilkins RH. *Neurosurgery*. New York: McGraw-Hill, 1985:1308-1329, 1355-1361
310. Wintermark M, Uske A, Chalaron M, et al. Multislice computerized tomography angiography in the evaluation of intracranial aneurysms: a comparison with intraarterial digital subtraction angiography. *J Neurosurg* 2003;98:828-836
311. Wong GK, Poon WS, Chan MT, et al. Intravenous magnesium sulphate for aneurysmal subarachnoid hemorrhage (IMASH): a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multicenter phase III trial. *Stroke* 2010;41:921-926
312. Wright KC, Greff RJ, Price RE. Experimental evaluation of cellulose acetate NF and ethylene-vinyl alcohol copolymer for selective arterial embolization. *J Vasc Interv Radiol* 1999;10:1207-1218
313. Yamaura A, Ono J, Hirai S. Clinical picture of intracranial non-traumatic dissecting aneurysm. *Neuropathology* 2000;20:85-90
314. Yang X, Wu Z, Li Y, et al. Re-evaluation of cellulose acetate polymer: angiographic findings and histological studies. *Surg Neurol* 2001;55:116-122
315. Yasargil MG, *Microneurosurgery*; Vol. I: Microsurgical anatomy of the basal cisterns and vessels of the brain, diagnostic studies, general operative techniques and pathological considerations of the intracranial aneurysms 1984;
316. Yuguang L, Tao J, Meng L, et al. Rerupture of intracranial aneurysms during cerebral angiography. *J Clin Neurosci* 2003;10:674-676
317. Zanetti PH and Sherman FE. Experimental evaluation of a tissue adhesive as an agent for the treatment of aneurysms and arteriovenous anomalies. *J Neurosurg* 1972;36:72-79
318. Zimmermann FK, Holzwarth UL, Scheel I, et al. Aprotic polar solvents that affect porcine brain tubulin aggregation in vitro induce aneuploidy in yeast cells growing at low temperatures. *Mutat Res* 1988;201:431-442

7. Anhang:

Erklärung:

Ich, Kai Tesmer erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

„Einsatz neuartiger präzipitierender Flüssigembolysate zur endovaskulären Okklusion
breitbasiger intrakranieller Aneurysmen“

selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne
die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten
dargestellt habe.

Berlin, 25.03.2011

Kai Tesmer

Danksagung:

Dem Klinikdirektor, Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Roland Felix, nunmehr emeritiert, danke ich für die Möglichkeit, den experimentellen Teil dieser Arbeit an der Universitätsklinik für Radiologie und Strahlenheilkunde der Charité Berlin, Campus Virchow durchgeführt haben zu können.

Besonders danke ich Herrn PD Dr. med. O. Dudeck, mich für diese Arbeit motiviert zu haben, aber auch für die helfende Organisation und Planung der Abläufe sowie Aufarbeitung der experimentellen Ergebnisse. Durch seine Kooperation mit Instituten der Universität Genf wurden die Untersuchungen erst möglich. So konnte die Veröffentlichung der aufeinander aufbauenden Publikationen erfolgen, schließlich auch seiner Habilitationsschrift.

Ich danke weiterhin Herrn PD Dr. M. Heise und Frau Dr. I. Husmann der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie für ihre gefäßchirurgische Vorarbeit bei der Konstruktion der Seitwandaneurysmen unserer Versuchstiere.

Herrn Dr. M. Meissler aus der tierexperimentellen Einrichtung gebührt Lob für seinen Einsatz bei der Organisation und natürlich den Narkosen während der gefäßchirurgischen Operationen.

Die experimentellen Arbeiten wurden gefördert mit Mitteln der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

Lebenslauf:

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste:

- I. Dudeck O, Jordan O, Hoffmann KT, Tesmer K, Kreuzer-Nagy T, Podrabsky P, Heise M, Meyer R, Okuducu AF, Bruhn H, Hilborn J, Rüfenacht D, Doelker E, Felix R. *Intrinsically radiopaque iodine-containing polyvinyl alcohol as a liquid embolic: evaluation in experimental wide-necked aneurysms*. **Journal of Neurosurgery** 2006; 104:290-297
- II. Dudeck O, Jordan O, Hoffmann KT, Okuducu AF, Tesmer K, Kreuzer-Nagy T, Rüfenacht D, Doelker E, Felix R. *Organic solvents as vehicles for precipitating liquid embolics: a comparative angiotoxicity study with superselective injections of swine rete mirabile*. **American Journal of Neuroradiology** 2006;27:1900-1906
- III. Dudeck O, Jordan O, Hoffmann KT, Okuducu AF, Kreuzer-Nagy T, Tesmer K, Podrabsky P, Husmann I, Bruhn H, Hilborn J, Rüfenacht D, Doelker E, Felix R. *Embolization of experimental wide-necked aneurysms with iodine-containing polyvinyl alcohol (I-PVAL) solubilized in a low angiotoxicity solvent*. **American Journal of Neuroradiology** 2006;27:1849-1855
- IV. Dudeck O, Okuducu AF, Jordan O, Hoffmann KT, Tesmer K, Pech M, Weigang E, Rüfenacht DA, Doelker E, Felix R. *Volume Changes of Experimental Carotid Sidewall Aneurysms due to Embolization with Liquid Embolic Agents: a Multidetector CT Angiography Study*. **Cardiovascular and Interventional Radiology** 2006;29:1053-1059