

Entwicklung präzipitierender Flüssigembolisate zur Behandlung von breitbasigen intrakraniellen Aneurysmen

Habilitationsschrift
zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach

Radiologie

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Herrn Dr. J. Oliver Dudeck
geboren am 23.12.1969 in Ludwigshafen/Rhein

Dekan: Prof. Dr. med. M. Paul

eingereicht: März 2006

öffentlich-wissenschaftlicher Vortrag: 6.02.07

Gutachter: 1. Prof. Dr. W. Reith, Homburg/Saar
2. Prof. Dr. A. Dörfler, Erlangen

Zusammenfassung

Präzipitierende Flüssigembolisate zur Embolisation von zerebralen Aneurysmen und arteriovenösen Malformationen basieren auf einer Mischung aus biokompatiblen Polymeren gelöst in organischen, wasserlöslichen Lösungsmitteln. Nach intravaskulärer Injektion präzipitiert das Flüssigembolisat und bildet einen nicht adhäsiven Ausguss infolge eines raschen Austauschs des Lösungsmittels durch umgebende physiologische Flüssigkeiten.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Entwicklung neuartiger präzipitierender Flüssigembolisate, welche sich aus biokompatiblen Polymeren und darin gelösten organischen Lösungsmitteln zusammensetzen, und der Einsatz der CT-Angiographie (CTA) zur Volumetrie von embolisierten Aneurysmen dargestellt.

Folgende Ergebnisse konnten hierbei erzielt werden:

1. Jodierter Polyvinyl Alkohol (I-PVAL) stellt einen in der Arbeitsgruppe entwickelten Polymer-Bestandteil für präzipitierende Flüssigembolisate dar. Wesentliche Innovation dieses Polymers gegenüber bekannten Embolisaten ist die intrinsische Röntgensichtbarkeit ohne Zusatz weiterer röntgendichter Substanzen. Eine Vorbereitung vor der Applikation ist dadurch nicht notwendig. Wir konnten zeigen, dass mit einer zähflüssigen Mischung aus I-PVAL gelöst in Dimethylsulfoxid (DMSO), der meistverwendeten Trägersubstanz präzipitierender Flüssigembolisate, die Embolisation experimenteller breitbasiger Seitwandaneurysmen der Arteria carotis des Schweins mit einer hohen initialen Okklusionsrate technisch möglich ist. Darüber hinaus ist I-PVAL das erste neuroendovaskuläre Embolisationsmaterial mit dem eine artefaktfreie Darstellung embolisierter Aneurysmen mittels CT und MRT möglich ist.
2. Aus toxikologischer Sicht bestehen Bedenken bezüglich der Verwendung von DMSO als Lösungsmittel-Bestandteil präzipitierender Flüssigembolisate. Anlass für Besorgnis ist insbesondere ein nach zu rascher intraarterieller Injektion auftretender Vasospasmus, welcher in Untersuchungen am Rete mirabile des Schweins regelhaft fatale klinische Folgen hatte. In einer vergleichenden tierexperimentellen Studie am Rete mirabile konnten wir andere organische Lösungsmittel identifizieren, welche eine wesentlich geringere Angiotoxizität nach intraarterieller Injektion als DMSO aufwiesen. Die Substanzen mit den günstigsten angiotoxischen Profilen waren hierbei Dimethylsulfoxid (DMI) und N-Methyl Pyrrolidon (NMP).
3. In der Arbeitsgruppe wurde ein weiteres Flüssigembolisat synthetisiert, welches die aufgezeigten Vorzüge des intrinsisch röntgendichten Polymers I-PVAL mit jenen des

gering angiotoxischen Lösungsmittels NMP verbindet. Aufgrund der guten und homogenen Röntgensichtbarkeit auch unter Fluoroskopie sowie günstiger Präzipitationseigenschaften war auch mit dieser Polymer-Lösungsmittel-Mixtur die Embolisation experimenteller breitbasiger Seitwandaneurysmen der Arteria carotis des Schweins mit einer hohen initialen Okklusionsrate technisch möglich.

4. In einer in vitro Studie mit verschiedenen Phantomen intrakranieller Aneurysmen zeigte sich die moderne Mehrzeilen CTA geeignet zur exakten Volumenbestimmung auch solcher komplexer dreidimensionaler Strukturen. Die geringsten Abweichungen fanden sich hierbei für Volumen Rendering Rekonstruktionen unter Verwendung einer automatisierten Analysesoftware.
5. Bei der Volumetrie mittels CTA von experimentellen Aneurysmen, welche direkt im Anschluss an deren chirurgische Konstruktion mit I-PVAL embolisiert wurden, zeigte sich eine deutliche Volumenzunahme von durchschnittlich über 60%. Diese Beobachtung war jedoch am ehesten durch eine Unzulänglichkeit des Aneurysmamodells bedingt. Bedenken einer Druckerhöhung im Aneurysma durch die Embolisatinjektion während der temporären Ballonokklusion des Trägergefäßes konnten durch weitere in vitro Versuche mit intraaneurysmatischer Druckmessung ausgeräumt werden. Ursache hierfür sind trotz maximal inflatiertem Ballon stets verbleibende Öffnungen entlang des Mikrokatheters, welche auf der anderen Seite jedoch die bevorzugte Austrittsstelle von Embolisat in das Trägergefäß darstellen.

Schlüsselwörter:

Experimentelle intrazerebrale Aneurysmen, Embolisation, präzipitierende Flüssigembolisate, jodierter Polyvinyl Alkohol, organische Lösungsmittel, CT-Angiographie, Volumetrie

Abstract:

Precipitating liquid embolics used for embolization of cerebral aneurysms or arteriovenous malformations are based on solutions of preformed polymers dissolved in organic, water-miscible solvents. Following intravascular injection, the liquid embolic precipitates and forms a nonadhesive solid cast due to a rapid exchange of the solvent with surrounding physiological fluids. We have developed a new precipitating liquid embolic, composed of a biocompatible polymer dissolved in organic solvents. In addition, we have evaluated CT-angiography (CTA) for volumetry of such embolized aneurysms.

The following results were achieved:

1. Iodinated polyvinyl alcohol (I-PVAL) resembles a newly developed polymer proportion of precipitating liquid embolics. The main innovation of this polymer in comparison to known embolics is the intrinsic radiopacity without the need of radiopaque admixtures. Thus, no preparation before use is necessary. We have demonstrated that embolisation of porcine carotid artery sidewall aneurysms with a highly viscous mixture of I-PVAL dissolved in dimethylsulfoxide (DMSO), the most commonly used organic solvent for precipitating liquid embolics, was feasible with a high initial occlusion rate. Moreover, I-PVAL is the first neuroendovascular embolisation material not to produce artifacts on CT or MRI of embolized aneurysms.
2. Concerns exist for the use of DMSO as a solvent proportion of precipitating liquid embolics from a toxicological standpoint. Especially worrisome is the observation that rapid intraarterial injection in swine rete mirabile regularly lead to vasospasm with fatal clinic consequences. In a comparative study in swine rete mirabile we were able to identify other organic solvents, which were far less angiotoxic than DMSO after intraarterial injection. The substances with the most promising angiotoxic profiles were dimethylsulfoxide (DMI) and n-methyl pyrrolidone (NMP).
3. We have synthesized another liquid embolic, which combines the advantages of the intrinsically radiopaque polymer I-PVAL with those of the low angiotoxic solvent NMP. We have demonstrated that embolisation of porcine carotid artery sidewall aneurysms was feasible with a high initial occlusion rate due to the good and homogeneous radiopacity and favourable precipitation pattern of this liquid embolic.
4. A systematic in vitro analysis of different reconstruction methods for volume determination of phantoms of intracranial aneurysms using 16-row multislice CTA was performed. This was the first investigation to show that volumetric assessment of such complex three dimensional structures is feasible with CTA. The lowest deviations

were found for an automated volume analysis tool on volume-rendered reconstructions.

5. A considerable volume increase of over 60% of experimental aneurysms, which were embolized with I-PVAL immediately after their surgical construction, was found by CTA volumetry. This observation was most likely the result of a shortcoming of this aneurysm model. The concern of an intraaneurysmal pressure increase during injection of liquid embolics and temporary balloon occlusion of the parent artery was ruled out by in-vitro experiments with assessment of intraaneurysmal pressure. On the other hand, open spaces along the microcatheter remain despite maximal inflation of a compliant balloon, which constitute the preferred route of liquid embolic migration into the parent artery.

Key words:

Experimental intracerebral aneurysm, embolisation, precipitating liquid embolics, iodinated polyvinyl alcohol, organic solvents, CT-angiography, volumetry

Die Neugier steht immer an erster Stelle eines Problems, das gelöst werden will.

Galileo Galilei
(1564 – 1642)

Meinen Eltern in Liebe und Dankbarkeit gewidmet

Vorwort

Diese Habilitationsarbeit beruht im Wesentlichen auf dem Inhalt der nachfolgend aufgelisteten Publikationen (**P 1 – P 5**). Damit wird die nach der neuen Habilitationsordnung vom 29. Januar 1999 gegebene Möglichkeit „zur Vorlage publizierter Forschungsergebnisse, die in ihrer Gesamtheit eine einer Habilitationsschrift gleichwertige wissenschaftliche Leistung darstellen“ genutzt. Weitere Publikationen des Habilitanden, die nicht in dieser Arbeit verwendet wurden, sind im separaten Schriftenverzeichnis des Curriculum Vitae aufgeführt. Die folgenden Arbeiten beinhalten die Entwicklung neuer präzipitierender Flüssigembolisate zur Behandlung experimenteller breitbasiger Aneurysmen (**P1 – P3**) sowie Studien zur Volumetrie mittels CT Angiographie von Aneurysmamodellen und experimentellen Aneurysmen vor und nach Embolisation mit diesen Flüssigembolisaten (**P4 – P5**).

Publizierte oder im Druck befindliche Arbeiten, die dieser Schrift zu Grunde liegen:

P1. 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

P2. 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

P3. 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

P4. Dudeck O, Jurczyk K, Abdo G, Pech M, Wieners,G, Rüfenacht D, Ricke, J. *Volume Determination of Intracranial Aneurysms Using 16- Row Multislice CT Angiography: A Systematic In Vitro Analysis of Different Reconstruction Methods*. **Journal of Computer Assisted Tomography** 2005 29:851-857

P5. 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

Abkürzungsverzeichnis

2-P-HEMA	2-Polyhydroxyethyl Methacrylat
ACI	Arteria carotis interna
AcomA	Arteria communicans anterior
AcomP	Arteria communicans posterior
ACM	Arteria cerebri media
AVMs	arteriovenöse Malformationen
CCT	craniale Computertomographie
CTA	CT-Angiographie
DMI	Dimethylisobutyl
DMSO	Dimethylsulfoxid
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
EVAL	Ethylenvinyl Alkohol Kopolymer
GCS	Glasgow Coma Skala
GDC	Guglielmi detachable coil
I-PVAL	jodierter Polyvinyl Alkohol
NMP	N-Methyl Pyrrolidon
MIP	Maximum Intensitäts-Projektion
MPR	multiplanare Rekonstruktionen
MRA	MR-Angiographie
mRS	modified Ranking Scale
MRT	Magnetresonanztomographie
SAB	Subarachnoidalblutung
SSD	Surface-Shaded Display
VR	Volumen Rendering
WFNS	World Federation of Neurological Surgeons

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung	10
I.1 Einführung in die Thematik	10
I.2 Klassifikation intrakranieller Aneurysmen	10
I.2.1 sakkulär	10
I.2.2 fusiform	11
I.2.3 dissezierend.....	12
I.2.4 infektiös.....	12
I.2.5 traumatisch	13
I.2.6 neoplastisch.....	13
I.3 Klinische Präsentation intrakranieller Aneurysmen	14
I.3.1 Epidemiologie und Risikofaktoren	14
I.3.2 Pathophysiologie der Aneurysmaentstehung	16
I.3.3 Rupturrisiko intrakranieller Aneurysmen	17
I.3.4 Klinische Präsentation einer Aneurysmaruptur	18
I.3.5 Komplikationen nach Aneurysmaruptur	20
I.3.5.1 Nachblutung	20
I.3.5.2 Hydrocephalus.....	20
I.3.5.3 Symptomatischer Vasospasmus	21
I.4 Bildgebung	22
I.4.1 Diagnostik der Subarachnoidalblutung.....	22
I.4.2 Diagnostik des rupturierten Aneurysmas	22
I.4.2.1 Zerebrale Angiographie	22
I.4.2.2 Nichtinvasive Bildgebung.....	22
I.5 Therapie	24
I.5.1 Allgemeine Bemerkungen.....	24
I.5.2 Die ISAT-Studie	25
I.5.3 Indikationen zur Aneurysmabehandlung	27
I.5.3.1 Rupturierte Aneurysmen	27
I.5.3.2 Nicht rupturierte Aneurysmen	27
I.5.4 Endovaskuläre Behandlung mit elektrolytisch ablösbaren Coils.....	28
I.5.5 Aktuelle Weiterentwicklungen der Embolisationstechniken und -materialien.....	30
I.5.5.1 Remodeling-Technik.....	30
I.5.5.2 Bioaktive Coils.....	31
I.5.5.3 Hydrogel Coils	31
I.5.5.5 Flüssigembolisate.....	32
I.6 Zielsetzungen	37
II. Zusammenfassung der eigenen Ergebnisse im wissenschaftlichen Kontext	38
III. Literaturverzeichnis	46
Danksagung	65
Eidesstattliche Erklärung.....	67

I. Einleitung

I.1 Einführung in die Thematik

Intrakranielle Aneurysmen sind umschriebene Ausbuchtungen der Gefäßwand zerebraler Arterien. Bedauerlicherweise werden die meisten Aneurysmen erst bei Ruptur klinisch apparent, welches einen medizinischen Notfall mit hoher Morbidität und Mortalität darstellt. Eine Aneurysmaruptur ist typischerweise mit einer Subarachnoidalblutung (SAB) als Blutaustritt in die äußeren Liquorräumen zwischen Arachnoidea und Pia mater vergesellschaftet. Komplizierend kommt es bei bis zu 43% der Patienten zu einer begleitenden intrazerebralen (Tokuda et al., 1995) sowie bei bis zu 56% zu einer intraventrikulären Blutung (Le Roux et al., 1996). Im Gegensatz zum ischämischen Schlaganfall sind oft jüngere und beruflich aktive Menschen betroffen. Es wird geschätzt, dass die Hälfte der Patienten an der Erkrankung versterben, allein 10% vor dem Eintreffen des Notarztes oder auf dem Weg in die Klinik. Wiederum die Hälfte der Patienten, die eine SAB überleben, tragen langfristig Hirnschäden davon (Bederson et al., 2000b; Hop et al., 1997; Huk et al., 2004; Whisnant et al., 1993). Auch Patienten, die nach den klassischen Outcomekriterien wie z.B. der Rankin-Skala in einem guten klinischen Zustand sind, weisen oft neuropsychologische Defizite auf (Hop et al., 1998; Hutter et al., 1999). Hierdurch bleibt die optimale Behandlung von Patienten mit intrakraniellen Aneurysmen trotz wesentlicher Verbesserungen der letzten Jahren weiterhin eine große Herausforderung, zu der die vorliegende Arbeit einen kleinen Beitrag leisten möchte.

I.2 Klassifikation intrakranieller Aneurysmen

I.2.1 sakkulär

Das typische Hirngefäßaneurysma besteht in 60-90% der Fälle aus einer beerenförmigen Ausbuchtung der Arterienwand, deren Ursprung am tragenden Gefäß als Hals, der Bereich des maximalen Querdurchmessers als Sack und die Endwölbung als Dom oder Fundus bezeichnet werden (Greenberg, 1997; Yasargil, 1984). Die Weite, sowohl des Halses als auch des Aneurysmasackes, entscheiden über die weitere Therapie. Ist der Aneurysmahals größer als 4 mm im Durchmesser oder der Quotient aus Aneurysmasack zu Hals kleiner 2 so spricht man von einem „breitbasigen Aneurysma“. Bei diesen Aneurysmen können abgehende Gefäße ihren Ursprung direkt im Aneurysmahals haben, insbesondere wenn sie an Gefäßaufzweigungsstellen entstehen. Die Mehrzahl der Aneurysmen weisen bei Diagnosestellung einen Durchmesser von 4 bis 15 mm auf. Aneurysmen größer 15 mm werden als „große Aneurysmen“ bezeichnet, solche über 25 mm als „Riesenaneurysmen“. Bei

besonders großen Aneurysmen kommt es oft zur intraluminalen Thrombenentstehung. Diese Thromben können den Aneurysmasack in mehrere Lumen unterteilen. Prädilektionsstellen für die Entstehung sakkulärer Aneurysmen sind die Gabelungen hirnbasisnaher Gefäße des Circulus arteriosus Willisii, selten entstehen sie im Gefäßverlauf und kaum distal (Pacult, 1994; Schievink, 1997b). Ungefähr 80-90% der intrakraniellen Aneurysmen finden sich im vorderen, von der Arteria carotis interna (ACI) gespeisten Versorgungsgebiet, während die übrigen 10-15% im vertebrobasilären Stromgebiet lokalisiert sind (Kassell et al., 1990a; Yasargil, 1984). Die Abbildung 1 gibt einen Überblick über die prozentuale Verteilung intrakranieller Aneurysmen.

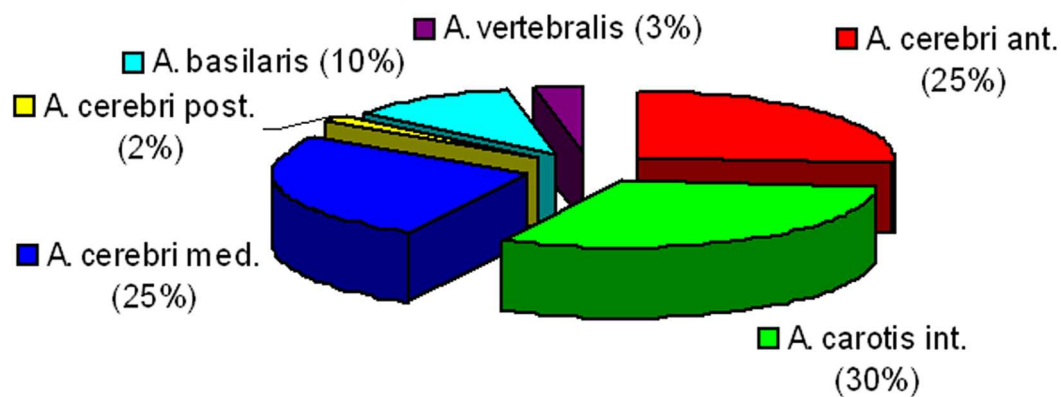


Abb. 1: Verteilung zerebraler Aneurysmen

I.2.2 fusiform

Fusiforme Aneurysmen stellen zirkuläre Dilatationen eines gesamten Gefäßsegments dar, welche meist mit einer Gefäßelongation einhergehen. Die am häufigsten betroffenen Gefäßabschnitte sind das vertebrobasiläre Stromgebiet sowie die Arteria cerebri media (ACM) (Day et al., 2003; Horie et al., 2003; Nakayama et al., 1999). Fusiforme Aneurysmen entstehen meist auf dem Boden atherosklerotischer Veränderungen (Hayes et al., 1967; Nakayama et al., 1999). Pathogenetisch bedeutsam für die Aneurysmaentstehung erscheinen hierbei Fragmentationen der Lamina elastica interna sowie intramurale Einblutungen zu sein (Nakatomi et al., 2000). Eine atherosklerotische Genese erklärt auch das gehäufte Auftreten bei älteren, präferentiell männlichen Patienten mit arteriellem Hypertonus. Das Aussehen fusiformer Aneurysmen reicht von einfachen Erscheinungsformen bis hin zu komplexen Veränderungen des zuführenden Gefäßes.

I.2.3 dissezierend

Spontane arterielle Dissektionen im Bereich des zervikalen Abschnitts der Arteria carotis sowie der extrakraniellen Arteria vertebralis stellen eine wichtige Ursache von ischämischen Schlaganfällen bei jungen Erwachsenen dar (Hosoya et al., 1999; Ohkuma et al., 2002; Yamaura et al., 2000). Demgegenüber verursachen intrakranielle oder vielmehr intradurale Dissektionen eher eine SAB als einen Insult (Yamaura et al., 2000). Das intramurale Hämatom findet sich hierbei zwischen der Lamina elastica interna und der Tunica media (Endo et al., 1993). Die genaue Prävalenz intrakranieller Dissektionen ist unbekannt. In einer Autopsiestudie wurden dissezierende Aneurysmen bei 4.5% der Fälle mit SAB gefunden (Sasaki et al., 1991). Somit scheinen dissezierende Aneurysmen eine unterdiagnostizierte Entität darzustellen, welche angiographisch unter Umständen von Gefäßstenosen oder Vasospasmus nur schwer zu differenzieren ist. Im Gegensatz zu sakkulären Aneurysmen treten dissezierende Aneurysmen viel häufiger im vertebrobasilären Stromgebiet und deutlich häufiger bei Männern als bei Frauen auf (Yamaura et al., 2000).

I.2.4 infektiös

Infektassoziierte Aneurysmen sind selten und machen 1-4% aller intrakraniellen Aneurysmen aus (Greenberg, 1997). Solche Aneurysmen entstehen typischerweise durch Embolien kardialer Vegetationen bei Endokarditis (Pruitt et al., 1978). Streptokokken sind die häufigsten Erreger, gefolgt von Staphylokokken und Enterokokken (Wanke et al., 2004). Die weiterhin sehr verbreitete Bezeichnung „mykotisches Aneurysma“ ist in der überwiegenden Anzahl der Fälle fehlleitend und sollte vermieden werden. Wirkliche fungoide Aneurysmen sind sehr selten und entstehen meist auf dem Boden einer kraniofazialen Infektion mit Aspergillus, Phycomyceten oder Candida endocarditis (Endo et al., 2002; Hurst et al., 2001; Takeda et al., 1998). Pathologisch kennzeichnend für infektassoziierte Aneurysmen ist der Verlust der Intima, subendotheliale entzündliche Veränderungen und Nekrosen der Media und Membrana elastica interna, welche die Aneurysmentstehung begünstigen (Wanke et al., 2004). Diese Aneurysmen sind meist irregulär oder fusiform konfiguriert, oft multipel und präferentiell in den distalen Gefäßästen der ACM lokalisiert (Flandry, Jr., 1994; Abb. 2).

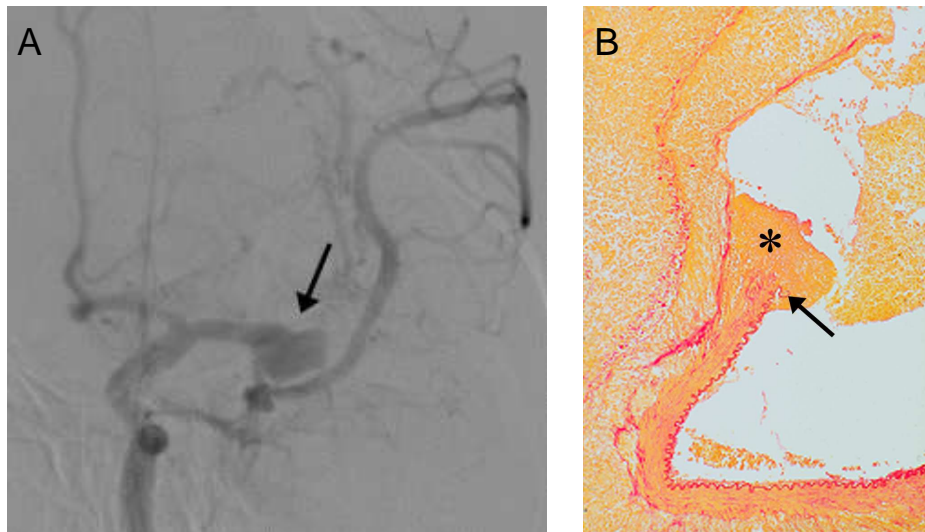


Abb. 2: Infektassoziiertes Aneurysma der Arteria cerebri media links.

A: Angiographisch stellt sich ein irregulär konfigurierte Aneurysma mit ektatischer Veränderung des prox. M1-Abschnitts (Pfeil) dar. B: Histologisch imponiert eine komplette Unterbrechung der Intima und Membrana elastica interna (Pfeil) durch entzündliches Material (Stern).

I.2.5 traumatisch

Traumatische Aneurysmen machen weniger als 1% aller intrakraniellen Aneurysmen aus (Chedid et al., 2001; Greenberg, 1997; Holmes and Harbaugh, 1993). Sie sind Folge einer direkten oder indirekt über Scherkräfte übertragenen Gefäßwandverletzung. Mehr als 50% der traumatischen Aneurysmen sind mit einer Schädelfraktur assoziiert (Holmes and Harbaugh, 1993). Der häufigste pathophysiologische Mechanismus ist die Verletzung vaskulärer Strukturen durch Knochensplitter im Rahmen einer Kalottenfraktur. Ebenso können eindringende Gegenstände (z. B. Projektile), Ausrisse kleiner Gefäße oder bei Akzelerations-Dezelerationstraumen auch einschneidende meningeale Strukturen traumatische Aneurysmen induzieren (Sure et al., 1999). Am häufigsten sind hierbei distale Äste der ACM oder Arteria cerebri anterior betroffen. Angiographisch zeigen sich typischerweise irregulär konfigurierte Aneurysmen, die keinen wirklichen Hals aufweisen und eher peripher lokalisiert sind (Amirjamshidi et al., 1996). Sie können sich zurückbilden, thrombosieren oder vergrößern und rupturieren. Die dann entstehende SAB ist oft begleitet von einer intraparenchymatösen Einblutung und weist eine hohe Mortalität von 50% auf (Holmes and Harbaugh, 1993).

I.2.6 neoplastisch

Onkotische Aneurysmen können durch Gefäßwandinfiltration von zerebral embolisierten neoplastischen Zellen entstehen, wodurch es zur Ausbildung meist fusiformer oder gelappter Aneurysmen kommt (Schnee and Flamm, 1997). Diese sehr seltene Entität ist für Myxome

und maligne fibröse Histiozytome des Herzens, Chorionkarzinome, bronchiogene und undifferenzierte Karzinome beschrieben worden (Fujiwara et al., 1992; Gliemroth et al., 1999; Maruki et al., 1994; Sabolek et al., 2005; Weir et al., 1978). Neoplastische Aneurysmen können ebenfalls zu einer Blutung aber auch zu einem Gefäßverschluss führen (Ho, 1982). Die Behandlung – wenn möglich – besteht in einer Resektion der befallenen Gefäßwandsegmente.

I.3 Klinische Präsentation intrakranieller Aneurysmen

I.3.1 Epidemiologie und Risikofaktoren

Intrakranielle Aneurysmen sind häufig. In großen Autopsiestudien wurde eine Prävalenz von 0.4 bis zu 10% ermittelt (Chanson and Hindman, 1958; Inagawa and Hirano, 1990; McCormick and Acosta-Rua, 1970). In einer Metaanalyse aller publizierten Ergebnisse von 1955 bis 1996 fand sich eine Prävalenz von 2.3% bei Erwachsenen ohne Risikofaktoren für eine SAB (Rinkel et al., 1998), wobei erhebliche regionale Schwankungen mit höheren Prävalenzen für Finnland (Ronkainen et al., 1998) und Japan (Horikoshi et al., 2002) bekannt sind. Rechnet man diese Zahlen auf die Gesamtbevölkerung der Bundesrepublik Deutschland um, so ist zu vermuten, dass ca. 1.5 bis 2 Millionen Bundesbürger Aneurysmaträger sind.

Weltweit wird die jährliche Inzidenz für die aneurysmatische SAB zwischen 6-8 in Nordamerika, 10 in Europa und 15 Neuerkrankungen/100.000 Einwohner in Finnland und Japan angegeben (Broderick et al., 1993; Yanagihara et al., 1998). Ein Inzidenzgipfel findet sich in der 5.-6. Lebensdekade, wobei das Risiko eine SAB zu erleiden linear mit zunehmendem Alter ansteigt (Hernesniemi et al., 1993; Kassell et al., 1990a; Leblanc, 1997). Gleichzeitig erhöht sich im Alter auch die Wahrscheinlichkeit, an den Folgen einer SAB zu versterben (Kaminogo et al., 2003; Kaminogo and Yonekura, 2002).

Die SAB ist eine lebensbedrohliche Erkrankung, mehr als 10% aller Patienten versterben noch bevor sie das Krankenhaus erreichen und weitere 5% versterben am Aufnahmetag (Pobereskin, 2001). Das Mortalitätsrisiko innerhalb der ersten 3 Monate nach der SAB beträgt 30-40 %. Etwa ein Drittel der Patienten überleben mit lebenslanger, schwerer Behinderung, nur 30 % der Patienten weisen eine gute Erholung bzw. leichte Behinderung in den 6-Monatsnachuntersuchungen auf (Yanagihara et al., 1998). Trotz wesentlicher Verbesserungen im Management von Patienten mit akuter SAB, z.B. durch Einführung der Frühoperation, endovaskulärer Techniken und neurointensivmedizinischer Behandlung, hat sich die Prognose der Patienten nur unwesentlich verbessert. Hauptgründe hierfür sind der zerebrale Hirnschaden aufgrund der initialen Blutung und sekundäre Komplikationen.

Die Risikofaktoren für das Auftreten intrakranieller Aneurysmen können in endogene und exogene Faktoren unterteilt werden. Ein gesicherter endogener Faktor stellt der arterielle Hypertonus dar, dessen pathophysiologische Bedeutung für die Entwicklung von intrakraniellen Aneurysmen in epidemiologischen, klinischen und tierexperimentellen Studien belegt ist (Kassell et al., 1990a; Sacco et al., 1984; Stehbens, 1989). Der systemisch erhöhte Blutdruck spielt für die Entstehung, das Wachstum und die Ruptur intrakranieller Aneurysmen eine wichtige Rolle (Krex et al., 2001). Hierfür spricht auch die Beobachtung, dass Patienten mit multiplen Aneurysmen doppelt so häufig unter Bluthochdruck leiden wie Patienten mit solitären Aneurysmen (Ostergaard, 1989). Darüber hinaus finden sich histologisch regelmäßig atherosklerotische Veränderungen der Gefäßwand intrakranieller Aneurysmen (Feigin et al., 2005; Nahed et al., 2005; Stehbens, 1963; Stehbens, 1983; Stehbens, 1989). Teilweise wird die in der Regel durch Hypertonus induzierte Arteriosklerose auch als eigenständiger Risikofaktor aufgeführt (de la Monte et al., 1985). Dennoch gibt es keine klinische Studie die eine statistisch signifikante Korrelation von Arteriosklerose und dem Auftreten intrakranieller Aneurysmen belegen kann (Krex et al., 2001). Genetische Faktoren sind ebenfalls für die Entstehung von intrakraniellen Aneurysmen von Bedeutung. So ist eine erhöhte Prävalenz sowie ein erhöhtes Rupturrisiko von Aneurysmen bei Verwandten ersten Grades von Patienten mit zerebralen Aneurysmen bekannt (Okamoto et al., 2003; Raaymakers, 2000; Ronkainen et al., 1997; ter Berg et al., 1992). Auch bei Patienten mit bereits stattgehabter aneurysmatischer SAB ist das Risiko weitere Aneurysmen de novo zu entwickeln erhöht (Miller et al., 1985; Tonn et al., 1999). Daneben sind erbliche Bindegewebserkrankungen wie autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung, Ehlers-Danlos Syndrom, Marfan-Syndrom, Neurofibromatose, α 1-Antitrypsin Mangel mit dem gehäuften Auftreten cerebraler Aneurysmen assoziiert (Schievink et al., 1992; Schievink, 1997a; Schievink et al., 1997; Schievink et al., 1998; Schievink, 1998; Stehbens, 1989).

Nikotinabusus stellt den am besten belegten exogenen Risikofaktor dar. Das relative Risiko einer SAB für Raucher ist dosisabhängig 3-10 mal so groß wie für Nichtraucher (Bonita, 1986; Juvela et al., 1993; Longstreth, Jr. et al., 1992; Sacco et al., 1984; Weir et al., 1998). Pathomechanismus hierfür scheint eine Hemmung der Aktivität von α 1-Antitrypsin, einem proteolyseinhibitorischem Enzym, durch Nikotin zu sein, so dass eine Induktion von Aneurysmen durch verstärkte Proteolyse angenommen wird (Schievink et al., 1996). Weitere identifizierte exogene Risikofaktoren sind schwerer Alkoholabusus sowie die Einnahme von Kontrazeptiva (Teunissen et al., 1996). Keiner dieser bekannten epidemiologischen Faktoren besitzt jedoch genügend prädiktive Aussagekraft, als dass ein kosteneffektives

präsymptomatisches Screening bei entsprechenden Risikopatienten sinnvoll durchgeführt werden könnte (Fogelholm, 1981; Ronkainen et al., 1995).

I.3.2 Pathophysiologie der Aneurysmaentstehung

Intrakranielle Aneurysmen werden in der überwiegenden Mehrzahl nicht als kongenitale, sondern als erworbene Gefäßerkrankungen betrachtet. Aneurysmen bei Kindern und Jugendlichen sind extrem selten, weniger als 0.5% der Patienten mit symptomatischen Aneurysmen sind jünger als 18 Jahre (Aryan et al., 2006; Kassell et al., 1990b). Demgegenüber steigt die Häufigkeit intrakranieller Aneurysmen mit zunehmendem Alter linear an (Kassell et al., 1990a). Aneurysmen bilden sich vorwiegend an Gefäßbifurkationen auf. Die exakte Pathophysiologie hierfür ist jedoch ungeklärt und wird sehr kontrovers diskutiert. Eine über Jahrzehnte anerkannte Theorie postulierte kongenitale Defekte in der Tunica muscularis am Apex von intrakraniellen Gefäßbifurkationen als „locus minoris resistentiae“ und Hauptfaktor zur Ausbildung von Aneurysmen, welche durch Ausstülpung der Tunica intima durch die strukturell geschwächte Muskelschicht entstehen (Forbus, 1930). Aktuellere Studien konnten jedoch zeigen, dass bei intrazerebralen Gefäßen grundsätzlich die Tunica media an Bifurkationsstellen fehlt (Stehbens, 1989). Die als „mediale Defekte“ bezeichnete Strukturen stellen vielmehr physiologische bindegewebige Unterbrechungen von zwei Muskelschichten dar, welche der Gefäßwand sogar eine höhere Stabilität verleihen (Finlay et al., 1998; Stehbens, 1983). Die Beobachtung, dass Aneurysmen bevorzugt an Gefäßbifurkationen auftreten legt eine strömungsdynamische Pathogenese der Aneurysmaentstehung nahe, da in diesem Bereich die stärksten Scherkräfte auftreten (Steiger, 1990). Hat sich erst einmal ein Aneurysma gebildet, so können diese Kräfte im Aneurysmadom wirken und begünstigen ein weiteres Wachstum (Nakatani et al., 1991; Nakatani et al., 1993). Auch die klinische Beobachtung, dass sich bei einer Vielzahl von Patienten mit einem Aneurysma der Arteria communicans anterior (AcomA) ein hypoplastisches oder fehlendes A1 Segment sprechen für eine strömungsdynamische Genese. Ebenso die Tatsache, dass auch tierexperimentell durch Ligatur der Arteria carotis Aneurysmen erzeugt werden können (Hashimoto et al., 1980; Kim et al., 1989). Bei arteriovenösen Malformationen ist die zerebrale Perfusion in den betroffenen Gefäßen zum Teil erheblich erhöht. Auch hier finden sich in bis zu 46% assoziierte Aneurysmen, wobei insbesondere intranidale Aneurysmen eine hohe Blutungsgefahr bergen (Meisel et al., 2000; Nakahara et al., 1999; Redekop et al., 1998; Turjman et al., 1995).

I.3.3 Rupturrisiko intrakranieller Aneurysmen

Intrakranielle Aneurysmen können lange Zeit unverändert bleiben oder aber wachsen mit zunehmendem Blutungsrisiko; die Wachstumsrate ist dabei unterschiedlich und unvorhersehbar (Weir et al., 2002). Bislang ließ sich kein prognostischer Parameter identifizieren, mit dem sich Wachstumsraten zuverlässig vorhersagen ließen (Allcock and Canham, 1976; Juvela et al., 2000; Juvela et al., 2001). Aufgrund einer Metaanalyse von 23 Studien und 56304 Patienten wurde bislang von einer durchschnittlichen jährlichen Rupturrate intrakranieller Aneurysmen von 1.9% ausgegangen (Rinkel et al., 1998). Das Risiko einer Aneurysmaruptur ist hierbei jedoch stark von der Größe und Lokalisation des Aneurysmas sowie davon abhängig, ob der Patient bereits eine SAB von einem anderen Aneurysma erlitten hat (White and Wardlaw, 2003). Die Ergebnisse der größten Multicenterstudie zur Ermittlung der jährlichen Rupturrate, die International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms (ISUIA), wurden 1998 und 2003 publiziert (Wiebers, 1998; Wiebers et al., 2003). In der ersten Publikation ergab sich bei Patienten mit Aneurysmen unter 10 mm Größe ohne zuvorige SAB eine durchschnittliche Rupturrate von nur 0.05%, wobei die Rupturrate bei Patienten mit stattgehabter SAB zehnmal höher war (Wiebers, 1998). Diese Ergebnisse standen im deutlichen Widerspruch zur alltäglichen klinischen Beobachtung, dass viele rupturierte Aneurysmen einen Durchmesser von unter 10 mm aufweisen (Beck et al., 2006; Ohashi et al., 2004; Weir et al., 2002). In der zweiten Studie wurde die kritische Aneurysmagröße von 10 auf 7 mm redefiniert und eine zum Teil deutlich höhere Rupturrate von Aneurysmen aller Größen der hinteren Zirkulation festgestellt (Wiebers et al., 2003; Tabelle 1).

Tabelle 1: Kumulatives 5-Jahres-Blutungsrisiko nicht rupturierter intrakranieller Aneurysmen

Aneurysmagröße	< 7 mm		7 - 12 mm	13 - 24 mm	> 24 mm
	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

Technische Verbesserungen von CT und MRT in den letzten 15 Jahren haben zu einem zum Teil deutlichen Anstieg der Detektionsraten auch kleinerer intrakranieller Aneurysmen geführt, so dass auf dem Boden der aktuellen Datenlage keine eindeutige Behandlungsempfehlung gerade bei inzidentellen Aneurysmen unter 7 mm gegeben werden kann.

I.3.4 Klinische Präsentation einer Aneurysmaruptur

Die meisten intrakraniellen Aneurysmen bleiben bis zum Zeitpunkt ihrer Ruptur unerkannt. Nur selten kommt es vor allem bei größeren Aneurysmen zu neurologischen Ausfällen durch Kompressionseffekte auf Nachbarstrukturen mit Symptomen wie Hirnnervenausfälle, insbesondere des N. oculomotorius, Gesichtsfeldausfälle, Dysästhesien, Trigeminus-Neuralgie, Schwindel oder epileptische Anfälle (Lownie et al., 2000; Miller and Diringer, 1995; Schievink, 1997b). Ein thrombembolisches Ereignis mit konsekutiver Ischämie aus einem nicht rupturierten Aneurysma ist mit 3.3% ebenfalls selten (Qureshi et al., 2000a). Somit ist die SAB als lebensbedrohlicher medizinischer Notfall die mit Abstand häufigste Erstmanifestation eines intrakraniellen Aneurysmas. Typisch hierbei sind plötzliche, vom Nacken aus einschießende Kopfschmerzen „wie noch nie zuvor“, die auch als „Vernichtungskopfschmerz“ bezeichnet werden. Zusammen mit einem Meningismus bilden sie die Kardinalsymptome einer aneurysmatischen SAB. Häufig werden sie von vegetativen Symptomen wie Übelkeit und Erbrechen begleitet. Bei ca. 50% der Fälle tritt eine Bewusstseinsstrübung unterschiedlichen Schweregrades auf, die von leichter Benommenheit bis hin zum tiefen Koma reichen kann. Ca. 20% der Patienten verbleiben im Koma oder versterben initial an der Schwere der Blutung (Drake, 1981). Neurologische Defizite – meist im Sinne von Hirnnervenpareesen oder einer Halbseitensymptomatik – können hinzukommen, insbesondere bei begleitenden intrazerebralen Einblutungen. Die häufigsten nicht-neurologischen Störungen betreffen das Herz-Kreislauf-System mit Herzrhythmusstörungen oder Ischämiezeichen im EKG.

Besondere klinische Symptome sind mit spezifischen Rupturstellen verbunden. Aneurysmen der ACI, welche im Sinus cavernosus gelegen sind, können sich durch retroorbitale Schmerzen und Hirnnervenausfälle als schmerzhafte Ophthalmoplegie ohne SAB äußern. Aneurysmen der Arteria communicans posterior (AcomP) können einen isolierten Ausfall des Nervus oculomotorius mit Mydriase verursachen. Rupturierte Aneurysmen der AcomA können beide Frontallappen schädigen und schwere neuropsychologische Störungen wie Abulie, Enthemmung, Kurzgedächtnisstörung, usw. zur Folge haben. Gelegentlich wird auch eine vorübergehende bilaterale Beinparese bei einer SAB in dieser Lokalisation beobachtet. Symptomatische Aneurysmen der ACM können zu einer kontralateralen Halbseitensymptomatik führen, ist die linke Hemisphäre betroffen zusätzlich mit aphasischen Störungen. Rupturierte Aneurysmen der Arteria vertebralis und basilaris sind vorzugsweise mit Hirnstammausfällen und Läsionen der kaudalen Hirnnerven verbunden. Ein initialer

epileptischer Anfall ereignet sich häufiger bei Aneurysmen der vorderen Zirkulation, vor allem der Mediabifurkation, als bei Aneurysmen des vertebrobasilären Systems.

Mindestens 20% der Patienten erleidet vor der eigentlichen SAB eine kleinere Blutung (sog. „warning leak“), die sich mit schwachen aber ungewohnten Kopfschmerzen äußert. Sie kann der schweren SAB Stunden bis Tage vorausgehen (Bassi et al., 1991; Jakobsson et al., 1996; Juvela, 1992; Ostergaard, 1991). Diese unspezifische Symptomatik führt selten zur korrekten Diagnose.

Der initiale klinisch-neurologische Zustand ist sehr bedeutend für das Outcome des Patienten (Deruty et al., 1995; Gerber et al., 1993; Hunt and Hess, 1968). Eine Vielzahl von Skalen wurden vorgeschlagen, um Patienten in Abhängigkeit ihres neurologischen Aufnahmezustand zu klassifiziert. Im klinischen Alltag sind hierbei die fünfstufigen Einteilungen von Hunt & Hess und der World Federation of Neurological Surgeons (WFNS) am weitesten verbreitet (Drake et al., 1988; Hunt and Hess, 1968; van Gijn et al., 1994). Während die Einstufung der Bewusstseinsveränderung nach Hunt & Hess einer gewissen subjektiven Einschätzung unterliegt, richtet sich die WFNS Skala nach der Glasgow Coma Skala (GCS) und wird daher von vielen Autoren bevorzugt (Cavanagh and Gordon, 2002; Lagares et al., 2005; Lindsay et al., 1982; Lindsay et al., 1983; Oshiro et al., 1997; Rosen and Macdonald, 2005). In Tabelle 2 sind diese beiden Einteilungen einander gegenübergestellt. Neben dem initialen klinischen Zustand des Patienten konnten jedoch eine Reihe von weiteren Faktoren identifiziert werden, die mit dem Outcome korrelieren; diese sind Patientenalter, bekannter Hypertonus, Nikotinabusus, Lokalisation und Größe des Aneurysmas, Ausmaß und Verteilung der subarachnoidalen Blutung, (Deruty et al., 1995; Gerber et al., 1993; Larsson et al., 1994; Ogilvy and Carter, 1998; Qureshi et al., 2000b; Rosen and Macdonald, 2005; Rosenorn and Eskesen, 1994; Schievink et al., 1995; Yoshimoto and Kwak, 1995).

Tabelle 2: Klinische Stadien der akuten Subarachnoidalblutung

Einteilung nach Hunt & Hess		Einteilung nach World Federation of Neurological Surgeons (WFNS)	
Grad	Klinische Befunde	GCS*	Motorisches Defizit
I	leichter Kopfschmerz/Meningismus, kein neurol. Defizit	15	keines
II	mäßiger – schwerer Kopfschmerz/Meningismus, kein neurol. Defizit außer Hirnnervenstörung, keine Bewusstseinsveränderung	14-13	keines
III	Somnolenz oder Verwirrtheit und/oder neurol. Ausfälle	14-13	vorhanden
IV	Sopor, schwere neurol. Ausfälle, vegetative Störungen	12-7	keines oder vorhanden
V	Koma, Strecksynergismen	6-3	keines oder vorhanden

* Glasgow Coma Skala

I.3.5 Komplikationen nach Aneurysmaruptur

1.3.5.1 Nachblutung

Die initial bedeutendste Gefahr nach stattgehabter aneurysmatischer SAB stellt die Nachblutung als Aneurysma-Reruptur dar (Broderick et al., 1994; Juvela, 1989). Findet keine Aneurysmaversorgung statt, so würden bis zu 20% der Patienten innerhalb der ersten 2 Wochen, ein Drittel innerhalb des ersten Monats und die Hälfte innerhalb der ersten 6 Monate eine Nachblutung erleiden (Wanke et al., 2004). In den meisten Studien wurde hierbei ein besonders hohes Reruptur-Risiko innerhalb der ersten 24 Stunden festgestellt (Kassell and Torner, 1983; Steiger et al., 1994). Trotz aggressiver moderner Behandlungsstrategien beträgt die Nachblutungsrate noch knapp 7% (Naidech et al., 2005). Die Mortalität einer solchen Nachblutung wird mit 50% angegeben (Weaver and Fisher, 1994). Insbesondere Patienten mit großen Aneurysmen und schlechtem initialen klinischen Zustand (WFNS Grad 4-5) scheinen hierbei gefährdet zu sein (Heros, 1990; Lagares et al., 2001; Laidlaw and Siu, 2002; Rosenorn et al., 1987).

1.3.5.2 Hydrocephalus

Im Rahmen der SAB entsteht bei ca. 2/3 der Patienten eine Erweiterung des Ventrikelsystems, bei 14% ein therapiebedürftiger Hydrocephalus (Black, 1986; Stachniak et al., 1996).

Typische Symptome eines posthämorrhagischen Hydrocephalus entsprechen den Zeichen einer intrakraniellen Druckerhöhung mit Kopfschmerzen, Erbrechen und Auftreten einer Bewusstseinsstörung bis hin zur Bewusstlosigkeit. Die Inzidenz eines Hydrocephalus korreliert mit dem klinischen Schweregrad der SAB und findet sich am häufigsten bei ausgeprägten Blutungen (Graff-Radford et al., 1989). Der Hydrocephalus kann akut auftreten (innerhalb von 3 Tagen nach SAB), subakut (Tag 4 bis 9 nach SAB) oder als chronischer Hydrocephalus (ab Tag 10 nach SAB) (Miller and Diringer, 1995). Der akute Hydrocephalus ist meist obstruktiver Natur, verursacht durch Blutkoagel in den Ventrikeln. Er tritt vor allem nach massiven intrazerebralen und intraventrikulären Blutungen auf (Schutz et al., 1993; van Gijn et al., 1985). Oft besteht ein akuter, obstruktiver Hydrocephalus bereits bei Aufnahme. Therapie der Wahl ist die Anlage einer externen Ventrikeldrainage (Steiner et al., 1994). Der subakute Hydrocephalus ist in den meisten Fällen ein kommunizierender Hydrocephalus. Klinisch typisch ist eine langsame Eintrübung, die bis zum Koma fortschreiten kann. Beim kommunizierenden Hydrocephalus sind wiederholte Lumbalpunktionen häufig ausreichend (Miller and Diringer, 1995).

1.3.5.3 Symptomatischer Vasospasmus

Der zerebrale Vasospasmus stellt eine reaktive Gefäßkonstriktion auf das subarachnoidal ausgetretene Blut dar. Patienten, die eine SAB erlitten haben, zeigen in bis zu 75% der angiographischen Untersuchungen solche Gefäßverengungen, die allerdings nur bei ca. 30% klinisch als symptomatischer Vasospasmus manifest werden (Sanchez and Pile-Spellman, 1990). Das Auftreten von zerebralen Infarkten wird für CT-Studien mit 24-35% (Forsell et al., 1995; Hirashima et al., 1995), bei MRT-Studien sogar mit 81% angegeben (Kivisaari et al., 2001). Die Gefäßspasmen treten ca. 48-72 Stunden nach dem Blutungsereignis auf und erreichen ein Maximum am 7. Tag. Nach ca. 14-21 Tagen normalisiert sich in der Regel die Gefäßkalibergröße wieder (Greenberg, 1997). Das klassische Therapieregime bei symptomatischem Vasospasmus, die „Triple-H-Therapie“ (arterielle Hypertension, Hypervolämie und Hämodilution), wird in der Regel mit dem Auftreten Vasospasmusbedingter neurologischer Symptome begonnen. Heutzutage wird die Triple-H-Therapie weltweit in der Behandlung dieser Komplikation eingesetzt. Sie ist aber nur bei bereits ausgeschaltetem Aneurysma möglich, da sie ansonsten eine erneute Ruptur nach sich ziehen könnte. Neben der Triple-H-Therapie werden meist Kalziumantagonisten gegeben, welche das Risiko sekundärer Ischämien durch spasmolytische und neuroprotektive Effekte reduzieren (Rinkel et al., 2005).

I.4 Bildgebung

I.4.1 Diagnostik der Subarachnoidalblutung

Eine craniale Computertomographie (CCT) ist bei Verdacht auf eine SAB die Untersuchung der ersten Wahl. Sie stellt den Goldstandard bei der Identifikation, Lokalisation und Quantifizierung der SAB dar. Hierbei lässt sich das Risiko für das Auftreten von symptomatischem Vasospasmus anhand der lokalen subarachnoidalen Blutverteilung abschätzen (Fisher et al., 1980). Die Verteilung des Blutes gibt darüber hinaus oft einen Hinweis auf die Lokalisation des Aneurysmas (van Gijn and Van Dongen, 1982). Die Sensitivität der CCT sinkt von 98% innerhalb der ersten 12 Stunden nach Blutung auf 75% am Tag 3 und auf 50% am Tag 7 ab. Eine unauffällige CCT kann bei kleinen ("minor leak") oder Tage zurückliegenden Aneurysmablutungen vorkommen. Bei klinischem Verdacht muss dann eine Lumbalpunktion erfolgen (MacDonald and Mendelow, 1988). Ein wasserklarer, unauffälliger Liquor schließt eine SAB innerhalb der letzten 2-3 Wochen aus (Edlow and Caplan, 2000).

I.4.2 Diagnostik des rupturierten Aneurysmas

I.4.2.1 Zerebrale Angiographie

Die zerebrale Angiographie wurde 1927 von Egas Moniz eingeführt (Moniz, 1927; Moniz, 1931). Sie ist die entscheidende Untersuchung für eine Vielzahl von neurologischen Erkrankungen. In der Diagnostik intrakranieller Aneurysmen stellt die intraarterielle Panangiographie in digitaler Subtraktionstechnik (DSA) aufgrund ihrer hervorragenden örtlichen Auflösung auch aktuell die Goldstandard-Untersuchung dar. In der modernen Aneurysmabehandlung wird sie zum frühestmöglichen Zeitpunkt angestrebt, um hieran das weitere therapeutische Konzept festlegen zu können. Mittels DSA kann die Blutungsursache lokalisiert und die Größe, Form und Geometrie des Aneurysmas bestimmt werden. Darüber hinaus liefert sie wichtige weitere Informationen über die vaskuläre Anatomie, die Kollateralversorgung und das Vorhandensein und das Ausmaß von Vasospasmus. Da das Risiko einer Nachblutung innerhalb der ersten 24 Stunden am höchsten ist, stellt die frühzeitige Angiographie eine große Bedeutung für das Outcome des Patienten dar.

I.4.2.2 Nichtinvasive Bildgebung

Die zerebrale Angiographie ist relativ zeitaufwendig und birgt als invasive Untersuchung ein geringes Gesamtkomplikationsrisiko von ca. 1% bei einem Risiko von 0.5% permanent-neurologische Ausfälle zu erleiden (Heiserman et al., 1994). Zudem besteht durch die

Kontrastmittelinjektion die Gefahr einer Reruptur des Aneurysmas (Inagawa et al., 1987; Saitoh et al., 1995; Yuguang et al., 2003), welche bei ultrafrüher Angiographie (< 3 Stunden nach Blutungsereignis) mit 23.9% sehr hoch ist (Kusumi et al., 2005). Somit besteht ein großes Interesse an einer alternativen nichtinvasiven Bildgebung. Hierzu stehen die CT-Angiographie (CTA) sowie die MR-Angiographie (MRA) zur Verfügung (White et al., 2000; White et al., 2001). In der Notfalldiagnostik erweist sich die MRA infolge der langen Untersuchungsdauer und dadurch bedingter Bewegungsartefakte bei unkooperativen, oftmals klinisch kritischen Patienten und erneuter Umlagerung nach Durchführung des initialen Nativ-CT als eher unzweckmäßig. Die CTA hingegen stellt eine sinnvolle Ergänzung zur Angiographie dar. Sie kann direkt nach Diagnosestellung einer SAB mittels Nativ-CT ohne Umlagerung des Patienten rasch und in Relation zur Strahlenexposition und Kontrastmittelgabe komplikationsarm durchgeführt werden. Hierdurch können bereits kurze Zeit nach Eintreffen des Patienten in der Klinik wichtige Informationen gewonnen werden, die zur Indikationsstellung der DSA substantiell beitragen (Dudeck et al., 2003). Studien über 4-Zeilen Multislice CTA der ersten Generation zeigten bereits sehr vielversprechende Ergebnisse. Es fand sich jedoch eine untere Nachweisgrenze von 2mm, worunter sich die Detektion von Aneurysmen als problematisch erwies (Jayaraman et al., 2004; Kangasniemi et al., 2004; Wintermark et al., 2003). Moderne 16-Zeilen CT Geräte bieten weitere Verbesserungen, so dass der gesamte Scanbereich in Submillimeterschichtdicke bei Subsekunden-Röhrenrotationszeiten innerhalb von weniger als 5 Sekunden untersucht werden kann. Hierdurch gelingt eine exakte arterielle Erfassung des Kontrastmittelbolus ohne störende venöse Überlagerung bei zugleich sehr hoher räumlicher Auflösung (Abb. 3). Aktuelle vergleichende Studien postulieren eine gleichwertige diagnostische Genauigkeit der CTA im Vergleich zur Angiographie mit einer Sensitivität von 91.7% bei Aneurysmen < 3 mm (Karamessini et al., 2004; Tipper et al., 2005).

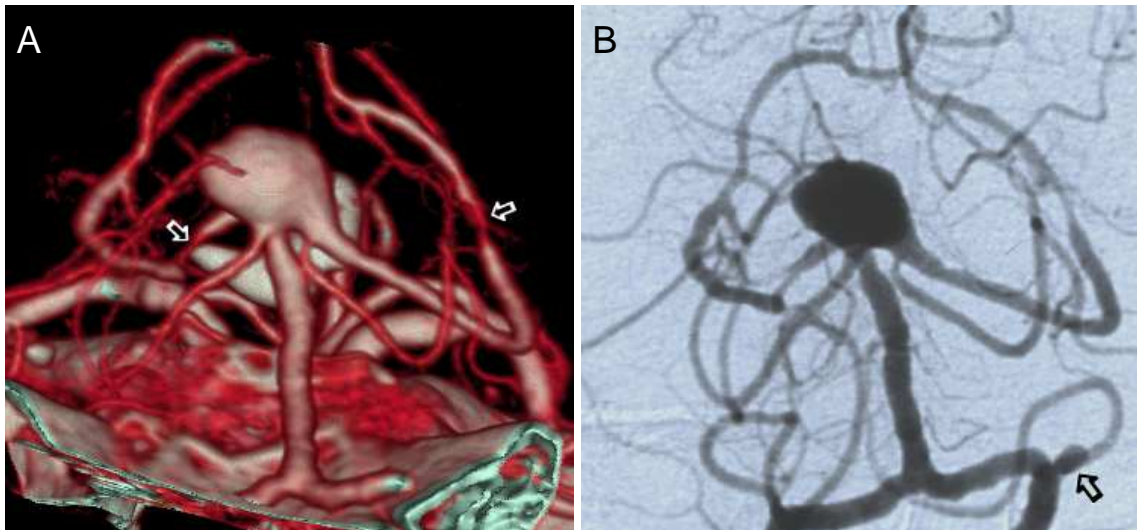


Abb. 3A: 16-Zeilen Multislice CT-Angiographie eines komplex konfigurierten Basilariskopfaneurysmas, aus dem beide Aa. cerebri posteriores sowie die linke Arteria cerebelli superior entspringen. Man beachte wie exakt die CT-Angiographie diese anatomischen Verhältnisse im Vergleich zur Angiographie (B) wiedergibt. Selbst vasospastisch bedingte Gefäßeinengungen sind in gleicher Form abgrenzbar (A, Pfeile). Ein weiteres Aneurysma der Arteria cerebelli inferior posterior (B, Pfeil) wurde jedoch in der CT-Angiographie nicht erfasst, da es außerhalb des untersuchten Bereichs lag.

I.5 Therapie

I.5.1 Allgemeine Bemerkungen

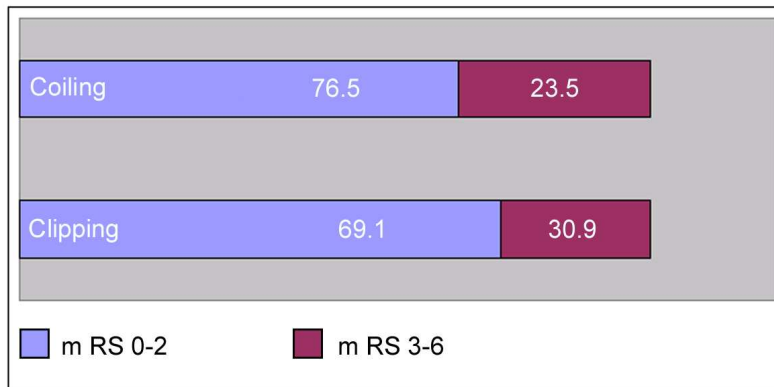
Die frühzeitige Versorgung stellt das Primärziel im klinischen Management rupturierter intrakranieller Aneurysmen dar, um die oft tödlich verlaufende Rezidivblutung zu verhindern und den möglicherweise auftretenden Vasospasmus mit der Gefahr weiterer neurologischer Defizite adäquat behandeln zu können (van den et al., 2003). Neben der sekundären Blutungsprophylaxe wurde in der Vergangenheit oft auch eine vorsorgliche Ausschaltung asymptomatischer, nicht rupturierter Aneurysmen angestrebt, um deren Ruptur zuvorzukommen (Tummala et al., 2005). Die neurochirurgische Operation mit Verschluss des Aneurysmahalses durch einen von außen eingebrachten Metallclip war über mehrere Dekaden hierbei die Standardtherapie. Vor noch 20 Jahren war die endovaskuläre Behandlung überwiegend auf Aneurysmen beschränkt, die operativ schlecht zugänglich waren, zum Beispiel im hinteren Hirnkreislauf, oder bei Patienten mit ungünstigen Stadien einer SAB, bei denen ein operativer Eingriff aufgrund ihrer klinischen Situation nicht möglich war. 1991 gelang ein Durchbruch in der endovaskulären Aneurysmabehandlung mit der Einführung elektrolytisch ablösbarer und damit repositionierbarer Platinspiralen durch den italienischen Neuroradiologen Guglielmi (Guglielmi et al., 1991). Seitdem nahm die Anzahl der endovaskulären Coilembolisationen stetig zu. Aktuell sind weltweit nahezu 100.000 Patienten mit dieser Technik behandelt worden. Mehr als zehn Jahre nach ihrer Einführung wurden die

Vorteile der interventionell neuroradiologischen Therapie bei Patienten mit SAB durch die Ergebnisse der randomisierten ISAT-Studie (International Subarachnoid Aneurysm Trial) bestätigt. Der Status des Aneurysma-Coiling hat sich hierdurch von einem nicht vollständig etablierten Verfahren für neurochirurgisch nur mit hohem Risiko angehbare Fälle zu einer, zumindest für die in der ISAT-Studie überprüften Indikationen, evidenzbasierten Therapie geändert.

I.5.2 Die ISAT-Studie

ISAT (International Subarachnoid Aneurysm Trial) ist eine randomisierte, prospektive, kontrollierte, internationale Studie, welche in 42 Zentren (deutsche Beteiligung: Freiburg, Mainz, Dresden, Augsburg, Würzburg, Hamburg) endovaskuläres Coiling (n=1073) mit neurochirurgischem Clipping (n=1070) verglichen (Molyneux et al., 2002). Eingeschlossen wurden Patienten, deren rupturiertes Aneurysma für beide Behandlungsmodalitäten geeignet war. Primärer Endpunkt stellte das klinische Behandlungsergebnis nach einem Jahr dar, gemessen an der „modified rankin scale“ (mRS). Insgesamt wurden 9559 Patienten mit SAB erfasst, von denen 2143 eingeschlossen und willkürlich einem Behandlungsarm zugeteilt wurden. Die meisten randomisierten Patienten hatten hierbei Aneurysmen der AcomA oder der intrakraniellen ACI. Die Studie wurde vom Aufsichtsgremium vorzeitig abgebrochen, nachdem folgende Ergebnisse der vorgesehenen Interimevaluation vorlagen: nach einem Jahr waren 23.7% der endovaskulär behandelten Patienten schwer behindert bzw. verstorben, verglichen mit 30.6% der chirurgisch behandelten Patienten. Aktuell wurden die endgültigen Ergebnisse der Studie publiziert (Molyneux et al., 2005). So liegen mittlerweile für alle Teilnehmer Einjahresergebnisse vor, einige Patienten konnten sogar bis zu sieben Jahre nachbeobachtet werden. Hierbei wurde der primärer Endpunkt von 23,5 Prozent der endovaskulär behandelten und von 30,9 Prozent der chirurgisch behandelten Patienten erreicht (Tabelle 3). Dies entspricht einer absoluten Risikominderung um 7,4 Prozent (95-Prozent-Konfidenzintervall 3,6 bis 11,2 Prozent; p=0,001). Dieser frühe Überlebensvorteil besteht in den folgenden Jahren fort, und auch nach sieben Jahren war der Unterschied zwischen beiden Gruppen noch signifikant, obwohl das Risiko von Rezidivblutungen nach einem endovaskulären Coiling etwas höher war als nach Clipping. Die ISAT-Daten ergaben jedoch ein sehr niedriges Risiko einer Nachblutung bei endovaskulär behandelten Patienten von 0.16% pro Jahr. Ein ähnlich niedriges jährliches Risiko von 0.32% bestätigt eine aktuelle Studie (Sluzewski et al., 2005).

Tabelle 3: Klinische Behandlungsergebnisse der ISAT-Studie



mRS: modified ranking scale

mRS 0-2: symptomfreier bis leicht behinderter Patienten

mRS 3-6: deutlich/schwer behinderte und verstorbene Patienten

Die ISAT-Daten können so interpretiert werden, dass der wesentliche Unterschied zwischen Operation und Coiling in der niedrigeren periinterventionellen Komplikationsrate der endovaskulären Behandlung liegt. Fallserien endovaskulär behandelter nicht rupturierter Aneurysmen ohne Überlagerungen durch Komplikationen der SAB bestätigen ebenfalls eine relativ niedrige periprozedurale Morbidität und Mortalität um fünf Prozent (Murayama et al., 1999; Wanke et al., 2002). Im Vordergrund stehen dabei zerebrale Ischämien durch thrombembolische Komplikationen mit Gerinnselbildung an der Kontaktfläche zwischen Coils und Trägergefäß, deren Häufigkeit mit einer antithrombotischen Therapie mit Heparin oder Thrombozytenaggregationshemmern gesenkt werden kann (Cognard et al., 1999a). Perforationen des Aneurysmasacks können fatale Blutungen verursachen, verlaufen jedoch bei kleineren Leckagen in vielen Fällen auch klinisch blande. Bei postinterventionell auftretenden Infarkten ist in machen Fällen unklar, ob sie als Komplikation des Eingriffs oder als Folge einer Subarachnoidalblutung, bedingt durch Vasospasmen, zu werten sind. Tendenziell fanden sich in offenen Fallserien und in einer kleinen randomisierten Studie nach Coiling weniger Vasospasmen und Infarkte als nach Clipping. Ein statistisch signifikanter Einfluss auf das klinische Behandlungsergebnis konnte dabei jedoch nicht nachgewiesen werden (Hohlrieder et al., 2002).

Durch die Veröffentlichung der ISAT-Studie hat sich die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen vaskulären Neurochirurgen und interventionellen Neuroradiologen in der Aneurysmabehandlung neu definiert. Hierbei ist an entsprechenden Zentren dem Coiling immer dann der Vorzug zu geben, wenn eine zuverlässige endovaskuläre Ausschaltung des Aneurysmas technisch machbar und im Langzeitverlauf Erfolg versprechend erscheint. Es ist mittlerweile nicht mehr vertretbar, Patienten mit rupturierten Aneurysmen ohne

Stellungnahme eines interventionellen Neuroradiologen über die Möglichkeiten einer endovaskulären Therapie ausschließlich chirurgisch zu versorgen.

I.5.3 Indikationen zur Aneurysmabehandlung

I.5.3.1 Rupturierte Aneurysmen

Wegen des hohen Nachblutungsrisikos in der Frühphase nach einer akuten SAB aus einem Aneurysma sollte eine Behandlung erfolgen (Broderick et al., 1994; Juvela, 1989). Nach der ISAT-Studie ergibt sich die Empfehlung Aneurysmen nach SAB, die hierbei nach technischen Kriterien für ein Coiling geeignet sind, bevorzugt endovaskulär zu behandeln. Dies gilt insbesondere auch für Aneurysmen des vorderen Hirnkreislaufs bei Patienten in gutem klinischem Zustand (WFNS Grad I und II), die hauptsächlich in der Studie repräsentiert waren. Aneurysmen des hinteren Kreislaufs waren in der Studie unterrepräsentiert, da bei diesen die Vorteile des Coiling gegenüber der Operation bereits nach den bisherigen Erfahrungen zu stark überwiegen (Lozier et al., 2002; Tateshima et al., 2000; Uda et al., 2001).

I.5.3.2 Nicht rupturierte Aneurysmen

Das optimale Management von Patienten mit nicht rupturierten intrakraniellen Aneurysmen wird kontrovers diskutiert. Durch die Veröffentlichung neuer Studien in den letzten Jahren ist eine erhebliche Unsicherheit entstanden. Aktuell werden folgende Empfehlungen gegeben (Bederson et al., 2000a; Bederson et al., 2000b; Huk et al., 2004).

- Die Behandlung kleiner, asymptomatischer, nicht rupturierter intrakavernöser Aneurysmen ist nicht indiziert. Über die Behandlung großer, symptomatischer intrakavernöser Aneurysmen sollte individuell unter Berücksichtigung des Alters des Patienten, der Schwere und der Progression der Symptomatik entschieden werden.
- Bei nicht rupturierten, aber symptomatischen intraduralen Aneurysmen jeder Größe sollte eine Behandlung empfohlen werden, bei akut symptomatischen Aneurysmen mit relativer Dringlichkeit.
- Bei Patienten mit einem nicht rupturierten Aneurysma, nach stattgehabter SAB aus einem anderen, bereits versorgten Aneurysma, sollte eine Behandlung durchgeführt werden.
- In Anbetracht des offenbar niedrigen Risikos einer Blutung aus asymptomatischen Aneurysmen < 7 mm bei Patienten ohne stattgehabte SAB aus einem anderen Aneurysma kann keine allgemeine Behandlungsempfehlung gegeben werden. Patienten mit diesen Aneurysmen müssen individuell betrachtet werden, auch wenn aktuell schon Empfehlung

ausgesprochen werden, inzidentell entdeckte Aneurysmen der vorderen Zirkulation mit einer Größe von unter 7 mm ohne stattgehabte SAB eher nicht zu behandeln (Mitchell et al., 2004). Eine Behandlung sollte bei jüngeren Patienten erwogen werden, insbesondere bei Aneurysmen der AcomP und des hinteren Kreislaufs. Bei einer konservativen Behandlung sollten wiederholte Kontrollen durchgeführt werden. Bei Änderungen von Aneurysmagröße oder -konfiguration sollte eine Behandlung empfohlen werden.

- Asymptomatische Aneurysmen einer Größe > 7 mm rechtfertigen eine Behandlung, bei der jedoch die Lokalisation, das Alter und der Allgemeinzustand des Patienten sowie das relative Risiko der Behandlung berücksichtigt werden müssen.

I.5.4 Endovaskuläre Behandlung mit elektrolytisch ablösbaren Coils

Die aus einem gewendelten Platindraht mit zusätzlichem helikalem Formgedächtnis bestehende Guglielmi-Spirale (Guglielmi Detachable Coil – GDC) ist durch eine spezielle Lötstelle fest mit dem Trägerdraht verbunden, die sich nach Anlegen eines schwachen Gleichstroms elektrolytisch auflöst und so die Spirale gezielt freisetzt. Diese Coils werden in Koaxialtechnik durch einen im Aneurysmalumen platzierten Mikrokatheter eingebracht. Bei der Embolisation entsteht zunächst eine Art Körbchen, das dann durch weitere Coils ausgefüllt wird bis die Gefäßaussackung dicht gepackt ist und sich bei angiographischen Kontrollen nicht mehr füllt. Die Coils wirken dabei wie ein Wellenbrecher, der den Blutstrom vom Aneurysmahals ablenkt und so den Einstrom in das Aneurysma verhindert (Abb. 4).



Abb. 4: Coilembolisation eines großen Aneurysmas der AcomP links. A: Initialer angiographischer Befund. B: DSA nach Einbringen des ersten Coils. C: Abschlussergebnis mit angiographisch vollständiger Aneurysmaokklusion.

GDCs werden in einer Vielzahl an Stärken, Diametern, Längen, Härten und Formen vertrieben (Abb. 5). Sie existieren in zwei Stärken, 0.010 Zoll für kleine und akut rupturierte Aneurysmen und 0.015 Zoll für große und Riesenaneurysmen. Diese sind in Diametern von 2-20 mm und Längen von 2-30 cm und verschiedenen Härten erhältlich. Neuerdings sind

darüber hinaus auch unterschiedliche Formen der Coilkonfiguration vorhanden. Bi-dimensionale Coils (2D GDC) weisen einen 75% schmalen helikalen Durchmesser der ersten 1.5 Windungen auf, wodurch vermieden werden soll, dass die weiteren Windungen in das Trägerröhrchen protrudieren. Drei-dimensionale Coils (3D GDC) besitzen eine Omega-ähnliche Sekundärstruktur der Windungen, so dass diese Coils nach Freisetzung ein Körbchen formen.

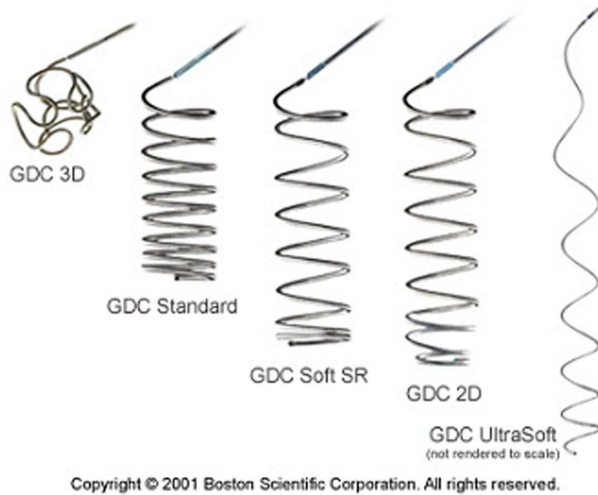


Abb. 5: elektrolytisch ablösbare Coils

Trotz der in den letzten Jahren erzielten Fortschritte der Coil- und Kathetertechnologie sind nach wie vor nicht alle Aneurysmen für eine endovaskuläre Behandlung geeignet. Weiterhin werden bis zu ein Drittel der Fälle primär von einer interventionellen Therapie ausgeschlossen, meist komplexe Aneurysmen mit unzureichend definiertem Hals oder mit Gefäßabgängen aus dem Aneurysmasack. Daneben ist auch trotz der heute für das Coiling zur Verfügung stehenden Materialien und Techniken die Rate an kompletten Aneurysmaausschaltungen limitiert. Nach den Ergebnissen auch neuerer Fallserien und Studien liegt sie im Mittel nur bei 60 bis 70 Prozent. Weitere 20 bis 25 Prozent der Aneurysmen können allerdings subtotal so embolisiert werden, dass nur ein kleines Halsresiduum zurückbleibt. Durch zunehmende interventionelle Erfahrung und technische Weiterentwicklungen ist die Rate der total und subtotal embolisierten Aneurysmen in den letzten 10 Jahren deutlich zunehmend (Byrne et al., 1999; Cognard et al., 1999a; Friedman et al., 2003; Gallas et al., 2005; Murayama et al., 2003a; Ng et al., 2002; Sluzewski et al., 2003; Thornton et al., 2002; Tabelle 4). Bei einem solchen Embolisierungsergebnis ist das Nachblutungsrisiko sehr gering. In einer aktuellen Studie kam es bei keinem Patienten mit einem total bis subtotal verschlossenen Aneurysma innerhalb eines medianen Nachbeobachtungsintervalls von über 41 Monaten zu keiner Nachblutung (Sluzewski et al., 2003).

Tabelle 4: Okklusions-, Rekanalisations- und Rezidivblutungsraten nach Coilembolisation

Autor	Zeitraum	n	Totale und subtotale Okklusionsrate (%)	Rekanalisation (%)	Rezidivblutung (%)
Cognard et al.	1992-1996	203	81.7	14	0
Byrne et al.	1992-1997	317	86.4	14.7	2.8
Thornton et al.	1995-1999	141	85	28	0.7
Sluzewski et al.	1995-2000	160	84	25	1.3
Murayama et al.	1990-2001	916	90.4	20.9	1.6
Gallas et al.	1998-2003	705	97.6	4.7	0.2

Wichtigste Limitation der Coilembolisation stellt die Rekanalisation infolge einer Coilkompaktierung oder eines erneuten Aneurysmawachstums dar, welche in 4.7 – 28% der behandelten Aneurysmen auftritt und das Risiko einer erneuten SAB birgt (Tabelle 4). Rekanalisationen kommen am häufigsten bei breitbasigen Aneurysmen, deren Hals direkt in der Hauptströmungsrichtung gelegen ist, und bei komplexen großen und Riesenaneurysmen vor, wobei die Rekanalisationsrate proportional mit der Aneurysmagröße ansteigt (Gallas et al., 2005; Murayama et al., 2003a; Tong et al., 2000). So fanden Murayama und Mitarbeiter Rekanalisationsraten von 4.8% bei kleinen Aneurysmen mit schmalen Hals, 21.0% bei kleinen Aneurysmen mit breitem Hals, 35.3% bei großen Aneurysmen und von 59.1% bei Riesenaneurysmen (Murayama et al., 2003a). In einer großen Fallstudie wurden bei 383 Patienten mit breitbasigen Aneurysmen ausgedehnte Rekanalisationen in 20.7% beobachtet (Raymond et al., 2003). Die hämodynamischen Verhältnisse bei breitbasigen Aneurysmen sind dabei so ungünstig, dass bereits eine subtotale Embolisation, bei der es nicht gelingt die Halsregion dicht zu verschließen, das Auftreten einer Rekanalisation begünstigt (Hayakawa et al., 2000). Unvollständiges Coiling oder Rekanalisation des Aneurysmadoms sind wesentliche Faktoren, die in etwa einem Prozent der Fälle trotz endovaskulärer Behandlung eine erneute Ruptur begünstigen (Byrne et al., 1999; Molyneux et al., 2005). Die meisten Blutungen embolisierter Aneurysmen wurden dabei innerhalb der ersten sechs Monate beobachtet, späte Rezidive sind sehr selten und nur in Einzelfällen bis zum dritten Jahr nach dem Eingriff beschrieben worden (Byrne et al., 1999; Molyneux et al., 2005).

I.5.5 Aktuelle Weiterentwicklungen der Embolisationstechniken und -materialien

I.5.5.1 Remodeling-Technik

Voraussetzung für das Coiling ist eine zumindest angedeutete Taillierung des Aneurysmahalses, die einen sicheren Rückhalt des Embolisationsmaterials ermöglicht. Bei breitem Hals besteht die Gefahr der Coildislokation in das Trägergefäß. Ein Teil der Fälle kann mittels der sog. „Remodeling-Technik“ unter Zuhilfenahme eines zusätzlich über dem

Hals des Aneurysmas im Trägergefäß platzierten und kurzzeitig während des Vorschiebens der Coils inflatierten Mikrobalkenkatheters embolisiert werden. Hierdurch wird das Coilpaket im Aneurysma zurückgehalten (Aletich et al., 2000; Cottier et al., 2001; Lefkowitz et al., 1999; Lubicz et al., 2004; Malek et al., 2000; Moret et al., 1997; Nelson and Levy, 2001).

I.5.5.2 Bioaktive Coils

Auch bei einer unter Durchleuchtung hohen Packungsdichte sind nur circa 20 bis 30 Prozent des Aneurysmavolumens mit Coils ausgefüllt (Reul et al., 1997). Durch die Blutflussverlangsamung bilden sich initial zwischen den Coils Thromben, und im weiteren Verlauf kann dort ein dichtes Bindegewebe entstehen, das zur Stabilität der Aneurysmaauschaltung beiträgt. Heilungsreaktionen in Form von Bindegewebsproliferation oder einer Neointimaschicht über dem Hals werden bei dem biologisch weitgehend inerten Platinmaterial jedoch nicht regelhaft beobachtet (Ishihara et al., 2002). Neuerdings befinden sich mit bioabbaubaren Polymeren beschichtete Coils (Matrix Detachable Coils, Boston Scientific Neurovascular, Fremont, Kalifornien, USA) in der klinischen Erprobung (Lubicz et al., 2005a; Taschner et al., 2005). Tierexperimentell als auch in klinischen Einzelfällen konnte gezeigt werden, dass diese Coils eine „Heilungsreaktion“ mit Bindegewebsproliferation in der Umgebung der Coils und Neointimabildung fördern und so die Langzeitstabilität endovaskulär behandelter Aneurysmen verbessern (Gonzalez et al., 2005; Murayama et al., 2003b). Aussagekräftige klinische Ergebnisse in Form einer prospektiv randomisierten Studie liegen derzeit noch nicht vor.

I.5.5.3 Hydrogel Coils

Hydrogel Coils (MicroVention, Inc., Aliso Viejo, Kalifornien, USA) bestehen aus Platincoils, die mit einem Hydrogel beschichtet sind, welches in physiologischer Umgebung aufquillt. Im Vergleich zu einem 0.010 Zoll Platincoil hat ein voll expandierter 0.014 Zoll Hydrogel Coil das 7-fache Volumen. Hierdurch sollen größere Füllungsvolumina erreicht werden, um so Rekanalisationen zu verhindern (Kallmes and Fujiwara, 2002). Erste initialen klinische und angiographische Ergebnisse sind vielversprechend, wenngleich Langzeitergebnisse aktuell noch nicht vorliegen (Cloft, 2006; Cloft and Kallmes, 2004; Deshaies et al., 2005).

I.5.5.4 Neurovaskuläre Stents

Bei breitbasigen Aneurysmen und solchen, die aus einer fusiformen Gefäßerweiterung hervorgehen ist in einigen Lokalisationen die Rekonstruktion des Trägergefäßes mit einem ballonmontierten, selbstexpandierenden Mikrostant möglich, durch dessen Maschen dann die Coils eingebracht und im Aneurysma zurückgehalten werden. Dieser Stent ist so flexibel, dass er in der Regel trotz der sehr gewundenen intrakraniellen Gefäße bis zur Zielregion vorgebracht werden kann. Initiale angiographische Ergebnisse sind zweifelsohne sehr überzeugend (Benitez et al., 2004; Lee et al., 2005; Wanke et al., 2003). Die Patienten müssen jedoch mit Thrombozytenaggregationshemmern eingestellt werden, so dass überwiegend Patienten mit nicht rupturierten Aneurysmen behandelt wurden. Dennoch sind arterielle Thrombosen und thrombembolische Komplikationen periprozedural und im Verlauf beschrieben (Benitez et al., 2004; Krings et al., 2005; Wanke et al., 2005). Aktuell liegen erste 6-Monats-Verlaufsergebnisse vor, die in 44 behandelten komplexen Aneurysmen nur 3 Rekanalisationen fanden. Ein Patient hatte im Verlauf eine klinisch nicht relevante Gefäßeinengung (Wanke et al., 2005). Langzeitergebnisse mit größeren Fallzahlen werden zeigen müssen, ob Bedenken bezüglich des Auftretens einer Intimaverdickung mit konsekutiver In-Stent-Stenose gerechtfertigt sind.

I.5.5.5 Flüssigembolisate

Flüssigembolisate werden üblicherweise zur Behandlung von zerebralen arteriovenösen Malformationen eingesetzt (Cognard et al., 2004). Cyanoacrylat, das hierbei am meisten verwandte Embolisat, polymerisiert nach Kontakt mit Blut und härtet rasch aus (Eskridge, 1989). Aber auch für die Behandlung von intrakraniellen Aneurysmen bietet der Einsatz von Flüssigembolisaten potentielle Vorteile gegenüber den vorgestellten Embolisationsmaterialien. In vitro Versuche zeigten, dass auch maximal dicht gepackte Aneurysmen nur zu 37% mit Coils ausgefüllt sind (Piotin et al., 2000). Dies erlaubt dem Blut durch nicht gepackte Aneurysmaanteile zu fließen und begünstigt Rekanalisationen. In der Theorie wäre diese Limitation durch die Verwendung von Flüssigembolisaten zu lösen, wobei im Idealfall nicht nur eine 100%ige Füllung des Aneurysmas gelänge, sondern zudem eine exakte, glatte Rekonstruktion der Gefäßwand im aneurysmatragenden Abschnitt. Dabei ist die Konfiguration des Aneurysmas weit weniger limitierend als bei der Coilembolisation. Die Verwendung von Flüssigembolisaten erscheint somit besonders interessant bei breitbasigen Aneurysmen, welche mit Coils alleine nicht zu behandeln wären, sowie bei großen und

Riesenneurysmen, welche nach Coilembolisation infolge von Kompaktierungen zur Rekanalisierung neigen.

Das Ziel, intrakranielle Aneurysmen mit Flüssigembolisaten zu füllen, wurde schon über viele Jahre verfolgt. Bereits 1984 wurden tierexperimentelle Embolisationen mit Cyanoacrylat durchgeführt (Debrun, 1984). Doch die ungenügende Kohäsivität von Cyanoacrylat und die mangelnde Kontrolle bei der Embolisatinjektion infolge des raschen Aushärtens limitierten dessen Anwendung zu sporadischen Behandlungen distaler intrakranieller Aneurysmen, bei denen eine Obliteration des Trägergefäßes nicht zu neurologischen Ausfällen führt (Cognard et al., 1999b).

Vielversprechender erscheint die Verwendung von sog. präzipitierenden Flüssigembolisaten. Hierbei handelt es sich um biokompatible Polymere, die in einem organischen Lösungsmittel gelöst eine zähflüssige Masse bilden. Diese Mixtur kann endovaskulär über einen Mikrokatheter in ein Aneurysma eingebracht werden, wobei das Lösungsmittel bei Kontakt mit Blut augenblicklich 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 Ausbildung einer aushärtenden Polymerkruste bei noch weichem Kern kommt. Hierdurch kann sehr kontrolliert durch vorsichtige erneute Injektion bis zum Aufbrechen dieser Kruste eine beliebig große Embolisatkugel an der Katheterspitze geformt werden (Abb. 6).

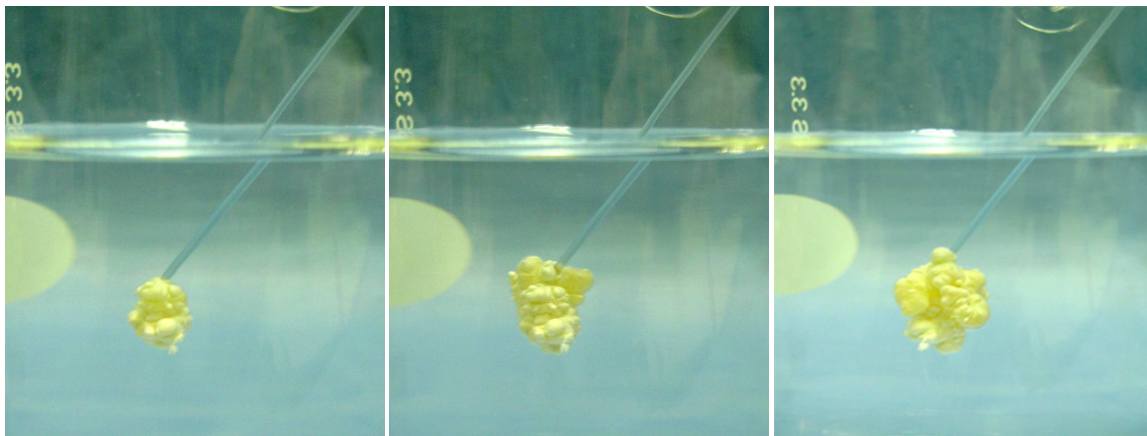


Abb. 6: Kontrollierte, schrittweise Injektion eines präzipitierenden Flüssigembolisats (I-PVAL).

Cellulose Acetat Polymer (CAP) gelöst in dem organischen Lösungsmittel Dimethylsulfoxid (DMSO) war das erste präzipitierende Flüssigembolisat, mit dem auch vereinzelt Patienten mit inoperablen Aneurysmen behandelt wurden (Kinugasa et al., 1992; Macdonald et al., 1998; Mandai et al., 1992; Sugiu et al., 1995; Szikora et al., 1996; Tokunaga et al., 1998).

Aufgrund fraglicher chemokorrosiver Effekte wurde von einer breiteren klinischen Anwendung jedoch abgesehen (Yang et al., 2001; Yang et al., 2002). Ein weiteres interessantes 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).

Die Mischung aus dem biokompatiblen Polymer Ethylenvinyl Alkohol Kopolymer (EVAL) gelöst in DMSO (Onyx[®], Micro Therapeutics, Inc, Irvine, Kalifornien, USA) stellt das am meisten untersuchte und bislang einzige kommerziell erhältliche präzipitierende Flüssigembolisat dar (Cekirge et al., 2006; Lubicz et al., 2005b; Mawad et al., 2002; Molyneux et al., 2004; Murayama et al., 2000; Nishi et al., 1996; Saatci et al., 2003; Weber et al., 2005). Um die Gefahr einer Embolisatmigration zu minimieren, wird die Applikation unter temporärer Ballonokklusion des Trägergefäßes durchgeführt (Murayama et al., 2000; vgl. auch Abb. 9). Unter Verwendung dieser Technik konnten in einigen Fällen komplexe, sehr große Aneurysmen, welche mit konventionellen chirurgischen oder endovaskulären Verfahren nicht zu behandeln gewesen wären, komplett mit Embolisat gefüllt und so von der Zirkulation ausgeschaltet werden (Cekirge et al., 2006; Mawad et al., 2002; Weber et al., 2005). Im Januar 2004 wurden die Erfahrungen von 20 europäischen Zentren in der Behandlung von 123 Aneurysmen bei 119 Patienten mit Onyx[®] veröffentlicht, wovon die meisten große oder Riesenaneurysmen waren und die kleineren Aneurysmen überwiegend breitbasig (Molyneux et al., 2004). Eine angiographische 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. Prozedur-verbundene permanent-neurologische Ausfälle waren bei 8 (8.2%) von 97 auswertbaren Patienten vorhanden, 2 (1.7%) Patienten starben als Folge der Embolisation (Tabelle 5). Weitere Single-Center Berichte fanden vergleichbare Ergebnisse in der Behandlung von Patienten mit Aneurysmen, welche als nicht geeignet für die klassische endovaskuläre Behandlung mit Coils beurteilt wurden (Cekirge et al., 2006; Lubicz et al., 2005b; Tabelle 5).

Tabelle 5: Morbiditäts-, Mortalitäts- und Okklusionsraten nach Embolisation intrakranieller Aneurysmen mit Onyx®

Autor	Morbidität (%)	Mortalität (%)	Totale und subtotale Okklusionsraten bei Kontrolle (%)		
			Klein < 10 mm	Gross 10-24 mm	Riesig > 25 mm
Molyneux et al. *	8.2	1.7	93 (n=15)	84 (n=51)	80 (n=15)
Lubicz et al. †	7.7	5.1	82 (n=11)	68 (n=28)	
Cekirge et al. *	8.3	3.2	100 (n=62)	84 (n=11)	80 (n=16)

*: Kontrollangiographie nach 12 Monate

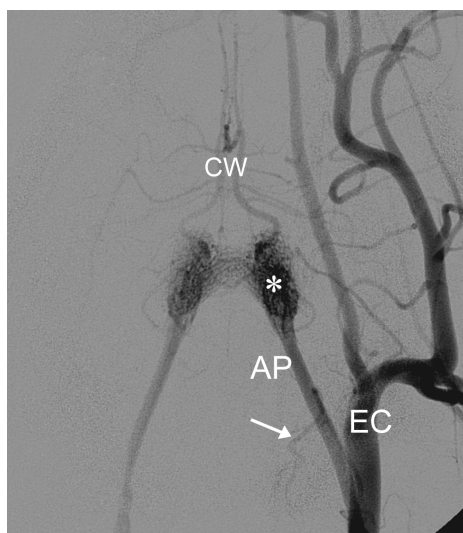
†: Kontrollangiographie nach 14-18 Monaten

In einer kürzlich veröffentlichten Studie wurden ausschließlich breitbasige große oder Riesenaneurysmen der ACI mit Onyx® behandelt (Weber et al., 2005). Nach einem durchschnittlichen Verlaufsintervall von 13 Monaten waren 17 (91%) dieser komplexen Aneurysmen komplett verschlossen. Eine Prozedur-bezogene Morbidität oder Mortalität fand sich bei diesem kleinen Kollektiv nicht. Zusammenfassend finden sich gerade bei solchen komplexen breitbasigen Aneurysmen signifikant besser Okklusionsraten für die Behandlung mit diesem Flüssigembolisat im Vergleich zur Coilembolisation (Molyneux et al., 2004).

Dennoch besteht nach anfänglicher Euphorie zum Teil gerechtfertigte Zurückhaltung in neuroradiologischen Fachkreisen gegenüber dem Einsatz von Onyx® zur Embolisation intrakranieller Aneurysmen. Diese begründen sich in erster Linie auf die schlechte Kontrolle der Embolisatverteilung mit der Sorge einer Überembolisation mit Embolisatmigration in das Trägergefäß und potentiellen thrombembolischen Komplikationen. In der Tat liegen Prozedur-verbundene Komplikationen für die Flüssigembolisation mit Onyx® etwas über den für die Coilembolisation beschriebenen Morbidität von 6 % und Mortalität von 3.4 % (Murayama et al., 2003a; vgl. Tabelle 5). Nach Ansicht von Molyneux und Mitarbeitern sind solche Ereignisse jedoch eindeutig mit der Erfahrung im Umgang mit Flüssigembolisaten verbunden. Zudem haben technische Weiterentwicklungen (Verfügbarkeit längerer Ballonkatheter, verbesserte Röntgensichtbarkeit, Quick Stop System) die Anwendung von Onyx® sicherer gemacht (Molyneux, 2004).

Die Anwendung von Onyx® ist trotzdem mit einigen grundsätzlichen Schwächen verbunden. So muss der Polymer-Lösungsmittel-Mixtur zusätzlich Tantal zur Gewährleistung einer adäquaten Röntgensichtbarkeit beigemischt werden. Hieraus ergibt sich, dass Onyx® vor Applikation vorbereitet werden muss, was eine potentielle Fehlerquelle darstellt. Dennoch ist eine homogene Kontrastierung des Embolisats aufgrund der Tendenz von Tantal zur Sedimentierung nicht sicher gewährleistet. Zudem hat sich gezeigt, dass mit Onyx® embolisierte Aneurysmen aufgrund von Artefakten, die sich auf den Tantal-Anteil zurückführen lassen, nicht mittels CTA nachuntersucht werden können (Saatci et al., 2003).

Eine bedeutende Limitation von Onyx[®] stellt die Verwendung des umstrittenen Lösungsmittels DMSO als Hauptbestandteil des Embolisats dar. DMSO ist zwar die meistverwendete Trägersubstanz präzipitierender Flüssigembolisate (Jahan et al., 2001; Kinugasa et al., 1992; Kinugasa et al., 1994; Macdonald et al., 1998; Mawad et al., 2002; Molyneux et al., 2004; Nishi et al., 1996; Saatci et al., 2003; Sugiu et al., 1995; Tokunaga et al., 1998; Tokunaga et al., 1999), dennoch wurden DMSO zahlreiche systemische Nebenwirkungen bei anderen therapeutischen Anwendungen zugeschrieben (Baum et al., 1992; Burgess et al., 1998; Davis et al., 1990; Hameroff et al., 1983; Rapoport et al., 1991; Samoszuk et al., 1983; Smith et al., 1987; Stroncek et al., 1991; Styler et al., 1992; Topacoglu et al., 2004). Noch Besorgnis erregender waren Ergebnisse tierexperimenteller Untersuchungen in denen die intraarterielle Applikation von DMSO zu schwerwiegenden lokal-toxischen Reaktionen mit ausgeprägtem Vasospasmus und histologischem Nachweis von Endothelschichtablösungen, Einrissen in der Lamina elastica interna und Angionekrose führten. SAB, Hirnödem, Insult und Tod waren regelmäßige klinische Folgen (Chaloupka et al., 1994; Hamada et al., 2002; Laurent et al., 1997a; Laurent et al., 1997b; Murayama et al., 1998; Sampei et al., 1996). Am Gefäßsystem des Rete mirabile des Schweins (Abb. 7) waren solche Auswirkungen schon nach Injektion von 0.5–0.8 ml DMSO innerhalb von 5–15 Sekunden zu beobachten (Chaloupka et al., 1994; Murayama et al., 1998). In einer Reevaluation der Angiotoxizität von DMSO konnten strukturelle Gefäßschäden am Rete mirabile durch langsame Injektionsraten (0.5–0.8 ml infundiert in 30–90 Sek.) zwar vermieden werden, dennoch wurde auch in dieser Studie stets ein mild bis moderater Vasospasmus beobachtet (Chaloupka et al., 1999).



XXX

Abb. 7: Rete mirabile des Schweins.

Angiographische Darstellung dieses paarig angelegten Gefäßgefächts (Stern), welches über die A. pharyngea (AP) gespeist wird und an der Versorgung des Circulus arteriosus Willisii (CW) beteiligt ist. Pfeil: muskulaturversorgender Ast der AP, EC: A. carotis externa

So besteht auch aktuell noch eine große Unsicherheit bei der Verwendung von DMSO am Menschen. Dennoch ist die Anwendung von Onyx[®] zugelassen, wenngleich auch nur für eine sehr langsame Applikationsgeschwindigkeit von 0.1 ml/min. Schließlich arrodirt DMSO praktisch alle klinisch gängigen Mikrokatheter, so dass dessen die Applikation von Onyx[®] an die Verwendung spezieller DMSO-resistenter Katheter gebunden ist.

I.6 Zielsetzungen

In den nachfolgend dargestellten Forschungsarbeiten der letzten Jahre haben wir folgende Ziele zu dieser Thematik verfolgt:

- Entwicklung röntgendichter Polymere als Komponenten von präzipitierenden Flüssigembolisaten
- Quantifizierung der lokalen Angiotoxizität diverser organischer Lösungsmittel am Rete mirabile des Schweins zur Identifikation toxikologisch geeigneter Trägersubstanzen für präzipitierende Flüssigembolisate
- Evaluation potentieller präzipitierender Flüssigembolisate als Mixturen von röntgendichten biokompatiblen Polymeren gelöst in toxikologisch geeigneten Lösungsmitteln an experimentellen breitbasigen Seitwandaneurysmen der Arteria carotis des Schweins
- Untersuchungen zur Eignung der CTA zur Volumetrie von Phantomen intrakranieller Aneurysmen
- Untersuchungen zur Quantifizierung volumetrischer Veränderungen im Rahmen der Behandlung experimenteller Aneurysmen mit Flüssigembolisaten

II. Zusammenfassung der eigenen Ergebnisse im wissenschaftlichen Kontext

II.1. **P1.** Dudeck O, Jordan O, Hoffmann KT, Tesmer K, Kreuzer-Nagy T, Podrabsky P, Heise M, Meyer R, Okuducu AF, Bruhn H, Hilborn J, Rufenacht 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

In der Arbeitsgruppe wurde ein intrinsisch röntgendichtes präzipitierendes Flüssigembolisat entwickelt. Dieses Embolisat stellt eine 40%ige Mischung eines jodierten Polyvinyl Alkohol Polymers (I-PVAL) gelöst in dem organischen Lösungsmittel Dimethylsulfoxid (DMSO) dar. Besonderheit dieser Mixtur stellt die eigene Röntgensichtbarkeit dar, welche durch kovalent an das Polymer gebundene Jod-Seitenketten erzielt wurde. Hierbei konnte ein Jodgehalt von 44% des Substanzfeuchtgewichtes erreicht werden, woraus eine homogene Röntgensichtbarkeit ohne Zugabe weiterer röntgendichter Substanzen wie beispielsweise Tantal resultierte. Folglich kann das Embolisat ohne Vorbereitung direkt verwendet werden.

Ziel dieser Studie war die Evaluierung dieses Flüssigembolisats zur Behandlung von experimentell erzeugten breitbasigen Seitwandaneurysmen der Arteria carotis des Schweins. Im besonderen wurden hierbei die Röntgensichtbarkeit unter Durchleuchtung, die Präzipitationseigenschaften sowie die Biokompatibilität des Embolisats beurteilt. Es wurden insgesamt 12 breitbasige Seitwandaneurysmen der Arteria carotis bei 6 Läufer Schweinen chirurgisch erzeugt. Dabei wurde unter temporärer Abklemmung eine elliptische Arteriotomie der Arteria carotis communis durchgeführt, ein venöser Pouch, gebildet aus einem zuvor entnommenen Anteil einer Jugularvene eingenäht und das distale Ende dieses Venenpouches verschlossen (Abb. 8). Die so erzeugten breitbasigen Aneurysmen wiesen einen durchschnittlichen Quotienten von Hals zu Sack von 0.79 auf.

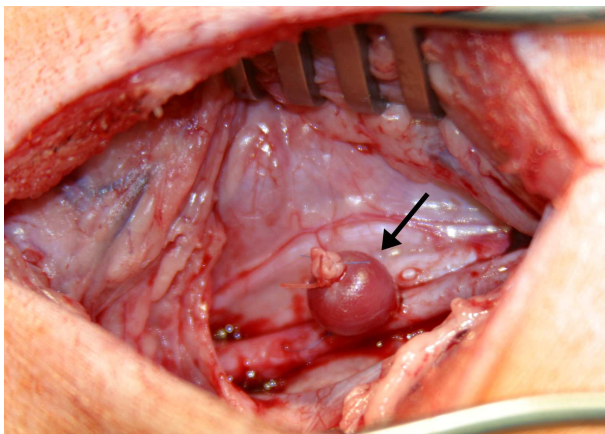


Abb. 8: Operationssitus eines chirurgisch erzeugten Seitwandaneurysmas der Arteria carotis des Schweins (*Pfeil*).

Direkt im Anschluss an die Operation erfolgte unter Fortsetzung der Allgemeinnarkose der endovaskuläre Eingriff. Hierbei wurden nach sonographisch gestützter Kannulierung beider

Leistenarterien in Koaxialtechnik ein Tracker 14 Mikrokatheter (MicroFerret, Cook Europe, Bjaeverskov, Denmark oder Rebar 14, Micro Therapeutics, Inc., Irvine, Kalifornien, USA) in den Aneurysmadom sowie ein Mikrobalkenkatheter (Hyperglide, Micro Therapeutics, Inc., Irvine, Kalifornien, USA) in den aneurysmatragenden Abschnitt der Arteria carotis platziert. Vor der eigentlichen Embolisation wurde zunächst eine Aneurysmographie durchgeführt, um gegebenenfalls die Position des Ballonkatheters noch zu modifizieren.

Die Injektion von I-PVAL erfolgte unter temporärer Ballonokklusion innerhalb der ersten 2 Minuten bei einer Okklusionszeit von insgesamt 5 Minuten. Nach einer Reperfusionzeit von ebenfalls 5 Minuten wurde dieses Vorgehen bis zum Erreichen des Embolisationsziels in identischen Zyklen wiederholt. Nach 4 Wochen erfolgte eine Kontrollangiographie sowie eine 16-Zeilen CTA. Anschließend wurden die Tiere ohne Wiedererwachen aus der Narkose getötet, die Aneurysmen entnommen und die Resektate sowohl kernspintomographisch bei 3.0 Tesla als auch histopathologisch beurteilt.

I-PVAL war in vivo fluoroskopisch gut röntgensichtbar und zeigte günstige Präzipitationseigenschaften, so dass eine kontrollierte Embolisation der experimentellen Aneurysmen möglich war. Hierbei wurden initial 8 Aneurysmen (67%) komplett ausgeschaltet, zwei weitere Aneurysmen (17%) wurden subtotal embolisiert. In einem Fall wurde ein Thrombus an der Spitze des Ballonkatheters beobachtet, so dass die Embolisation bei partieller Okklusion (~80%) abgebrochen wurde. Die durchschnittliche Okklusionsrate betrug 96%, wofür 3.3 Injektionszyklen notwendig waren. In keinem Fall kam es zu einem Verkleben von Embolisat mit den verwendeten Kathetermaterialien. Bei zwei der komplett ausgeschalteten Aneurysmen trat eine geringe Menge Embolisat entlang des Mikrokatheters in das Lumen der Arteria carotis aus, ohne dass ein später Verschluss des Trägergefäßes daraus resultierte. Bei einer Embolisation kam es infolge einer DMSO bedingten Leckage des Mikrokatheters zu einem unbeabsichtigten Embolisataustritt mit konsekutivem Verschluss der Arteria carotis (MicroFerret, Cook Europe, Bjaeverskov, Denmark). Bei allen weiteren Embolisationen wurde daraufhin ein dediziert DMSO kompatibler Katheter verwendet (Rebar 14, Micro Therapeutics, Inc., Irvine, Kalifornien, USA), so dass eine ähnliche Komplikation nicht erneut auftrat. Keines dieser drei Tiere zeigte klinische Auffälligkeiten. Ein Tier erlitt eine letale Nachblutung aus der Gefäßanastomose nach unkomplizierter Embolisation.

Die mit I-PVAL embolisierten Aneurysmen ließen sich artefaktfrei mittels CTA darstellen, die Hochfeld-MRT der Resektate zeigte hochauflösend die Embolisatverteilung innerhalb der Aneurysmen. Histologisch fand sich eine milde bis moderate inflammatorische Reaktion auf die Embolisateinbringung ohne Zeichen einer Bioinkompatibilität. Zudem waren alle

erfolgreich embolisierter Aneurysmen mit einer Membran aus Fibroblasten und Endothelzellen überzogen.

II.2. P2. 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

In dieser Studie wurden die mikrovaskuläre und systemische Toxizität nach superselektiver Infusion von DMSO und potentiell kompatibleren Lösungsmitteln wie Dimethylisobutyl (DMI), Ethyl Laktat, Glykofurol 75, N-Methyl Pyrrolidon (NMP) und Solketal[®] am Rete mirabile des Schweins untersucht. Vierzehn Tiere wurden angiographiert, um insgesamt 28 Arterien einmalig mit 0.8 ml eines Lösungsmittels innerhalb von 60 Sekunden superselektiv zu infundieren. Diese Lösungsmittelmenge und Applikationsgeschwindigkeit löste in vorausgegangenen Untersuchungen am identischen Tiermodell im Durchschnitt einen moderaten Vasospasmus aus (Chaloupka et al., 1999). Während der Infusion erfolgte eine kontinuierliche EKG- und intraarterielle Blutdrucküberwachung. Die akuten angiographischen und hämodynamischen Auswirkungen wurden beurteilt, die Rete entnommen und mikroskopisch untersucht.

Es konnte gezeigt werden, dass DMSO den ausgeprägtesten und am längsten anhaltenden Vasospasmus aller untersuchter Substanzen induzierte. Im Vergleich hierzu riefen Ethyl Laktat, Solketal[®] und Glykofurol 75 einen weniger stark ausgeprägten Vasospasmus hervor, der sich auch schneller wieder zurück bildete. DMI und NMP induzierten nur einen sehr milden Vasospasmus, welcher zudem nur sehr kurz andauerte. Kein Lösungsmittel rief signifikante hämodynamische Veränderungen hervor. Die mikroskopische Untersuchung der entnommenen Rete zeigte vorwiegend unspezifische Veränderungen. Nur ein Rete, welches mit Solketal infundiert wurde zeigte mögliche histotoxische Veränderungen.

Zusammenfassend wiesen DMI und NMP im Vergleich zu DMSO wesentlich günstigere angiotoxische Profile auf und stellen somit vielversprechende Lösungsmittel für neue präzipitierende Flüssigembolisate dar.

II.3. **P3.** 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

In dieser Studie wurden die zuvor herausgearbeiteten Innovationen eines intrinsisch röntgendichten Polymers (Studie **P1**) und einer kaum angiotoxischen Trägersubstanz (Studie **P2**) zu einem neuen präzipitierenden Flüssigembolisat zusammengeführt und an dem bereits beschriebenen experimentellen Aneurysmamodell evaluiert. Hierbei wurden 14 breitbasige Seitwandaneurysmen der Arteria carotis an 7 Schweinen operativ erzeugt und endovaskulär wie zuvor unter **P1** beschrieben mittels einer hochviskösen Mixtur aus I-PVAL (40%) und NMP embolisiert. Nach 4 Wochen erfolgte eine Kontrollangiographie, eine Mehrzeilen CTA sowie eine Hochfeld-MRT bei 3.0 T inklusive 3D TOF MRA. Nachfolgend wurden die Aneurysmen histopathologisch untersucht.

Mit diesem Flüssigembolisat konnten 10 Aneurysmen (71%) initial komplett verschlossen werden, wobei in einem Fall ein minimaler Embolisataustritt in die Arteria carotis auftrat. Die übrigen 4 Aneurysmen (29%) konnten nahezu komplett verschlossen werden. Hieraus resultiert eine durchschnittliche initiale Okklusionsrate von 98%. Nach 4 Wochen waren alle Aneurysmen vollständig verschlossen. Eine verzögerte Thrombosierung der Arteria carotis in dem Fall der Überembolisation trat nicht auf. Erwartungsgemäß ließen sich die embolisierten Aneurysmen in der CTA exakt von dem Trägergefäß ohne Artefakte abgrenzen. Auch in der MRT wurden in vivo keine Suszeptibilitätsartefakte des Embolisats beobachtet. Alle Aneurysmen waren mit einer Membran aus Fibroblasten und Endothelzellen überzogen, während sich im ehemaligen Aneurysmalumen eine moderate inflammatorische Reaktion fand.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass sich die Mixtur aus I-PVAL und NMP hervorragend zur Embolisation experimenteller breitbasiger Aneurysmen eignete und hierbei in optimaler Weise die Vorteile von I-PVAL als röntgendichtes Polymer und NMP als kaum angiotoxische Trägersubstanz kombiniert.

II.4. **P4.** Dudeck O, Jurczyk K, Abdo G, Pech M, Wieners,G, Rüfenacht D, Ricke, J. *Volume Determination of Intracranial Aneurysms Using 16- Row Multislice CT Angiography: A Systematic In Vitro Analysis of Different Reconstruction Methods.* **Journal of Computer Assisted Tomography** 2005 29:851-857

Die Behandlung von intrakraniellen Aneurysmen mit Flüssigembolisaten ist im Wesentlichen durch die Gefahr einer Überembolisation mit Embolisatmigration in das Trägergefäß limitiert. Zur Vermeidung einer solchen Komplikation würde diese endovaskuläre Technik bedeutend von einer exakten präinterventionellen Ermittlung des Aneurysmavolumens profitieren. Diese Arbeit hatte zum Ziel zu evaluieren, in wie fern sich die CTA im allgemeinen und einzelne Rekonstruktionsmethoden im besonderen hierfür eignen.

Es wurden 3 Präzisionskugeln sowie ein Modell der Arteria carotis mit 3 Aneurysmen mittels CTA untersucht. Die hierbei verwendeten Scanparameter waren: Schichtdicke 0.625 mm, Kollimation 1.25 mm, Pitch 1.375:1, Röhrenspannung 120 kV und Röhrenstrom 380 mA. Unter Optimierung der Einstellungen wurden folgende Abbildungstechniken ausgewertet: axial, multiplanare Rekonstruktionen (MPR), Maximum-Intensitäts-Projektion (MIP), Surface-Shaded Display (SSD) und Volumen Rendering (VR). Besondere Aufmerksamkeit wurde hierbei der Wahl der Fenstereinstellung gewidmet. Messungen wurden mit elektronischer Messlehre, mittels Segmentation nach Cavalieri sowie unter Verwendung einer automatisierten Volumenanalysesoftware durchgeführt. Zudem wurde der Zeitaufwand der Auswertungen dokumentiert.

Die Volumenbestimmung mittels 2D axialen oder MPR Rekonstruktionen ergab inakzeptable Messabweichungen bei allen Aneurysmen. Demgegenüber war die Segmentation sehr exakt mit einer maximalen Abweichung von $-1.3 \pm 2.1\%$. Noch kleinere Volumina wurden jedoch unterschätzt und der Zeitaufwand für die Auswertung war mit bis zu 36 Minuten enorm. Die automatisierte Volumenanalyse von VR Rekonstruktionen war ebenfalls sehr genau (maximaler Messfehler $-0.4 \pm 1.2\%$). Im Gegensatz zur Segmentation war die Auswertung jedoch signifikant schneller (maximal 3:25 Minuten; $p < 0.0001$).

Schlussfolgernd war eine exakte Volumenbestimmung in verschiedenen Aneurysmamodellen mittels CTA möglich ist. Voraussetzungen hierfür waren optimale Scanparameter und Fenstereinstellungen. Für eine zeitökonomische Volumenbestimmung intrakranieller Aneurysmen wurden VR Rekonstruktionen unter Verwendung einer automatisierten Analysesoftware empfohlen.

II.5. **P5.** Dudeck O, Okuducu AF, Jordan O, Hoffmann KT, Tesmer K, Pech M, Weigang E, Rufenacht 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

In den Studien **P1** und **P3** wurde gezeigt, dass mit I-PVAL embolisierte Aneurysmen präzise mittels CTA dargestellt werden können. I-PVAL repräsentiert somit das erste neuroendovaskuläre Embolisationsmaterial, welches keine Artefakte in der CT erzeugt. Auf der Basis der in der Studie **P4** gewonnenen Erkenntnissen erscheint somit erstmals eine Volumenbestimmung von Aneurysmen, die mit einem Flüssigembolisat behandelt wurden, möglich.

Ziel dieser Studie war die Volumetrie experimentell erzeugter Seitwandaneurysmen der Arteria carotis des Schweins mittels CTA. Hierzu wurden 14 mit I-PVAL embolisierte Aneurysmen vor und unmittelbar nach Embolisation sowie nach 4 Wochen evaluiert. Entsprechend den Erkenntnissen aus der Studie **P4** wurden hierbei VR Rekonstruktionen der CTA Datensätze unter Verwendung einer automatisierten Analysesoftware angefertigt.

Im Rahmen der Emboliseinbringung kam es zu einer signifikanten Volumenzunahme um durchschnittlich $61.1 \pm 28.9\%$. Aufgrund dieses unerwarteten Ergebnisses erfolgten in zusätzlichen in vitro Versuchen Messungen des intraaneurysmatischen Drucks während der Embolisation von 4 Silikonrepliken intrakranieller Aneurysmen mit I-PVAL. Dabei konnte eine Druckerhöhung während der Embolisatinjektion bei Ballonokklusion des Trägergefäßes in allen Aneurysmen ausgeschlossen werden. Hintergrund hierfür ist, dass trotz optimaler Platzierung des Ballonkatheters über dem Aneurysmahals und maximaler Inflation des sehr weichen Ballons stets ein offener Bereich entlang des Mikrokatheters verbleibt, der ein komplettes Abdichten des Aneurysmas verhindert. Auf der anderen Seite stellt dieser Bereich aber auch die bevorzugte Austrittsstelle von Embolisat in das Trägergefäß dar.

Diese inkomplette Aneurysmaokklusion erklärt auch die Beobachtung einer Erhöhung des intraaneurysmatischen Drucks nach Inflation des Mikrobalkons in allen Aneurysmareplika um im Mittel $31.2 \pm 0.7\%$. Physikalische Grundlage hierfür stellt die Bernoulli Gleichung dar, wonach eine inkomplette Aneurysmaokklusion zu einer Flussbeschleunigung führen muss, damit das Energiegleichgewicht bewahrt ist (Berne and Levy, 1983; Serway, 1996). Diese Flussbeschleunigung, welche vorwiegend gegen die Aneurysmawand gerichtet war, hat voraussichtlich die intraaneurysmatische Druckerhöhung bewirkt. Diese Annahme wird von vorausgegangenen Untersuchungen zur Flussdynamik in Aneurysmen gestützt, bei denen eine partielle Inflation eines Ballons in Höhe des Aneurysmahalses mit einer verstärkten Verwirbelung und einem stärkeren Wirbelstrom im Aneurysma verbunden war (Imbesi et al.,

2003). Aus diesen Ergebnissen wurde gefolgert, dass die Volumenzunahme der mit I-PVAL embolisierten Aneurysmen am ehesten durch eine Dilatation der schwachen venösen Wand des kurz zuvor erst konstruierten Aneurysmas infolge der unter Ballonokklusion beobachteten intraaneurysmatischen Druckerhöhung bedingt war. Nach 4 Wochen wurde eine geringe, jedoch signifikante Volumenreduktion der Aneurysmen um $5.6 \pm 2.7\%$ beobachtet. In vitro konnte sowohl mittels CTA als auch mittels der sehr exakten Wasserverdrängungsmethode keine signifikante Polymerschrumpfung in einem Beobachtungszeitraum von 4 Wochen festgestellt werden. Die histologische Analyse embolisierter Aneurysmen zeigte eine inflammatorische Fremdkörperreaktion mit partieller Polymerdegradation, welche voraussichtlich die beobachtete Volumenreduktion bewirkte.

III. Literaturverzeichnis

1. Aletich VA, Debrun GM, Misra M, Charbel F, Ausman JI. The remodeling technique of balloon-assisted Guglielmi detachable coil placement in wide-necked aneurysms: experience at the University of Illinois at Chicago. *J Neurosurg* 2000;93:388-396
2. Allcock JM, Canham PB. Angiographic study of the growth of intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 1976;45:617-621
3. Amirjamshidi A, Rahmat H, Abbassioun K. Traumatic aneurysms and arteriovenous fistulas of intracranial vessels associated with penetrating head injuries occurring during war: principles and pitfalls in diagnosis and management. A survey of 31 cases and review of the literature. *J Neurosurg* 1996;84:769-780
4. Aryan HE, Giannotta SL, Fukushima T, Park MS, Ozgur BM, Levy ML. Aneurysms in children: Review of 15 years experience. *J Clin Neurosci* 2006; 13:188-92
5. Bassi P, Bandera R, Loiero M, Tognoni G, Mangoni A. Warning signs in subarachnoid hemorrhage: a cooperative study. *Acta Neurol Scand* 1991;84:277-281
6. Baum CM, Weissman IL, Tsukamoto AS, Buckle AM, Peault B. Isolation of a candidate human hematopoietic stem-cell population. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:2804-2808
7. Beck J, Rohde S, Berkefeld J, Seifert V, Raabe A. Size and location of ruptured and unruptured intracranial aneurysms measured by 3-dimensional rotational angiography. *Surg Neurol* 2006;65:18-25
8. Bederson JB, Awad IA, Wiebers DO, Piepgras D, Haley EC, Jr., Brott T, Hademenos G, Chyatte D, Rosenwasser R, Caroselli C. 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* 2000a;31:2742-2750
9. Bederson JB, Awad IA, Wiebers DO, Piepgras D, Haley EC, Jr., Brott T, Hademenos G, Chyatte D, Rosenwasser R, Caroselli C. Recommendations for the management of patients with unruptured intracranial aneurysms: A statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Circulation* 2000b;102:2300-2308
10. Benitez RP, Silva MT, Klem J, Veznedaroglu E, Rosenwasser RH. Endovascular occlusion of wide-necked aneurysms with a new intracranial microstent (Neuroform) and detachable coils. *Neurosurgery* 2004;54:1359-1367
11. Berne RM, Levy MN. Hemodynamics. Physiology. St. Louis: Mosby, 1983. S473-484
12. Black PM. Hydrocephalus and vasospasm after subarachnoid hemorrhage from ruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 1986;18:12-16
13. Bonita R. Cigarette smoking, hypertension and the risk of subarachnoid hemorrhage: a population-based case-control study. *Stroke* 1986;17:831-835

14. Broderick JP, Brott T, Tomsick T, Miller R, Huster G. Intracerebral hemorrhage more than twice as common as subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1993;78:188-191
15. Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, Tomsick T, Leach A. Initial and recurrent bleeding are the major causes of death following subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1994;25:1342-1347
16. Burgess JL, Hamner AP, Robertson WO. Sulfhemoglobinemia after dermal application of DMSO. *Vet Hum Toxicol* 1998;40:87-89
17. Byrne JV, Sohn MJ, Molyneux AJ, Chir B. Five-year experience in using coil embolization for ruptured intracranial aneurysms: outcomes and incidence of late rebleeding. *J Neurosurg* 1999;90:656-663
18. Cavanagh SJ, Gordon VL. Grading scales used in the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a critical review. *J Neurosci Nurs* 2002;34:288-295
19. Cekirge HS, Saatci I, Ozturk MH, Cil B, Arat A, Mawad M, Ergungor F, Belen D, Er U, Turk S, Bavbek M, Sekerci Z, Beskonakli E, Ozcan OE, Ozgen T. Late angiographic and clinical follow-up results of 100 consecutive aneurysms treated with Onyx reconstruction: largest single-center experience. *Neuroradiology* 2006;48:113-126
20. Chaloupka JC, Huddle DC, Alderman J, Fink S, Hammond R, Vinters HV. A reexamination of the angiotoxicity of superselective injection of DMSO in the swine rete embolization model. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999;20:401-410
21. Chaloupka JC, Vinuela F, Vinters HV, Robert J. Technical feasibility and histopathologic studies of ethylene vinyl copolymer (EVAL) using a swine endovascular embolization model. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994;15:1107-1115
22. Chanson J, Hindman W. Berry aneurysms of the circle of Willis: results of a planned autopsy study. *Neurology* 1958;8:41-44
23. Chedid MK, Vender JR, Harrison SJ, McDonnell DE. Delayed appearance of a traumatic intracranial aneurysm. Case report and review of the literature. *J Neurosurg* 2001;94:637-641
24. Cloft HJ. HydroCoil for Endovascular Aneurysm Occlusion (HEAL) study: periprocedural results. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:289-292
25. Cloft HJ, Kallmes DF. Aneurysm packing with HydroCoil Embolic System versus platinum coils: initial clinical experience. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25:60-62
26. Cognard C, Spelle L, Pierot L. Pial Arteriovenous Malformations. In: Forsting, ed. *Intracranial vascular malformations and aneurysms*. Berlin Heidelberg New York: Springer, 2004. S39-100
27. Cognard C, Weill A, Spelle L, Piotin M, Castaings L, Rey A, Moret J. Long-term angiographic follow-up of 169 intracranial berry aneurysms occluded with detachable coils. *Radiology* 1999a;212:348-356

28. Cognard C, Weill A, Tovi M, Castaings L, Rey A, Moret J. Treatment of distal aneurysms of the cerebellar arteries by intraaneurysmal injection of glue. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999b;20:780-784
29. Cottier JP, Pasco A, Gallas S, Gabrillargues J, Cognard C, Drouineau J, Brunereau L, Herbreteau D. Utility of balloon-assisted Guglielmi detachable coiling in the treatment of 49 cerebral aneurysms: a retrospective, multicenter study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:345-351
30. Davis JM, Rowley SD, Braine HG, Piantadosi S, Santos GW. Clinical toxicity of cryopreserved bone marrow graft infusion. *Blood* 1990;75:781-786
31. Day AL, Gaposchkin CG, Yu CJ, Rivet DJ, Dacey RG, Jr. Spontaneous fusiform middle cerebral artery aneurysms: characteristics and a proposed mechanism of formation. *J Neurosurg* 2003;99:228-240
32. de la Monte SM, Moore GW, Monk MA, Hutchins GM. Risk factors for the development and rupture of intracranial berry aneurysms. *Am J Med* 1985;78:957-964
33. Deruty R, Pelissou-Guyotat I, Mottolise C, Amat D, Bogner L. Level of consciousness and age as prognostic factors in aneurysmal SAH. *Acta Neurochir (Wien)* 1995;132:1-8
34. Deshaies EM, Bagla S, Agner C, Boulos AS. Determination of filling volumes in HydroCoil-treated aneurysms by using three-dimensional computerized tomography angiography. *Neurosurg Focus* 2005;18:E5
35. Drake CG. Progress in cerebrovascular disease. Management of cerebral aneurysm. *Stroke* 1981;12:273-283
36. Drake CG, Hunt WE, Sano K, Kassell N, Teasdale G, Pertuiset B, DeVilliers JC. Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a Universal Subarachnoid Hemorrhage Grading Scale. *J Neurosurg* 1988;68:985-986
37. Dudeck O, Hoffmann KT, Wieners G, Pech M, Knollmann F, Felix R. [Application of multislice detector spiral computed tomography to intracranial aneurysms: first clinical experience]. *Radiologe* 2003;43:310-318
38. Edlow JA, Caplan LR. Avoiding pitfalls in the diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* 2000;342:29-36
39. Endo S, Nishijima M, Nomura H, Takaku A, Okada E. A pathological study of intracranial posterior circulation dissecting aneurysms with subarachnoid hemorrhage: report of three autopsied cases and review of the literature. *Neurosurgery* 1993;33:732-738
40. Endo T, Tominaga T, Konno H, Yoshimoto T. Fatal subarachnoid hemorrhage, with brainstem and cerebellar infarction, caused by *Aspergillus* infection after cerebral aneurysm surgery: case report. *Neurosurgery* 2002;50:1147-1150
41. Eskridge JM. Interventional neuroradiology. *Radiology* 1989;172:991-1006

42. Feigin VL, Rinkel GJ, Lawes CM, Algra A, Bennett DA, van Gijn J, Anderson CS. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke* 2005;36:2773-2780
43. Finlay HM, Whittaker P, Canham PB. Collagen organization in the branching region of human brain arteries. *Stroke* 1998;29:1595-1601
44. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery* 1980;6:1-9
45. Flandry RE, Jr. Inflammatory intracranial aneurysms. *J S C Med Assoc* 1994;90:11-12
46. Fogelholm R. Subarachnoid hemorrhage in middle-Finland: incidence, early prognosis and indications for neurosurgical treatment. *Stroke* 1981;12:296-301
47. Forbus W. On the origin of military aneurysms of the superficial cerebral arteries. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1930;47:239-284
48. Forssell A, Larsson C, Ronnberg J, Fodstad H. CT assessment of subarachnoid haemorrhage. A comparison between different CT methods of grading subarachnoid haemorrhage. *Br J Neurosurg* 1995;9:21-27
49. Friedman JA, Nichols DA, Meyer FB, Pichelmann MA, McIver JI, Toussaint LG, III, Axley PL, Brown RD, Jr. Guglielmi detachable coil treatment of ruptured saccular cerebral aneurysms: retrospective review of a 10-year single-center experience. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24:526-533
50. Fujiwara T, Mino S, Nagao S, Ohmoto T. Metastatic choriocarcinoma with neoplastic aneurysms cured by aneurysm resection and chemotherapy. Case report. *J Neurosurg* 1992;76:148-151
51. Gallas S, Pasco A, Cottier JP, Gabrillargues J, Drouineau J, Cognard C, Herbreteau D. A multicenter study of 705 ruptured intracranial aneurysms treated with Guglielmi detachable coils. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:1723-1731
52. Gerber CJ, Lang DA, Neil-Dwyer G, Smith PW. A simple scoring system for accurate prediction of outcome within four days of a subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 1993;122:11-22
53. Gliemroth J, Nowak G, Kehler U, Arnold H, Gaebel C. Neoplastic cerebral aneurysm from metastatic lung adenocarcinoma associated with cerebral thrombosis and recurrent subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:246-247
54. Gonzalez NR, Patel AB, Murayama Y, Vinuela F. Angiographic evidence of aneurysm neck healing following endovascular treatment with bioactive coils. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:912-914
55. Graff-Radford NR, Torner J, Adams HP, Jr., Kassell NF. Factors associated with hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. A report of the Cooperative Aneurysm Study. *Arch Neurol* 1989;46:744-752

56. Greenberg MS. SAH and aneurysms. Handbook of Neurosurgery. Lakeland, Florida: Greenberg Graphics, 1997. S814-865
57. Guglielmi G, Vinuela F, Dion J, Duckwiler G. Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 2: Preliminary clinical experience. J Neurosurg 1991;75:8-14
58. Hamada J, Kai Y, Morioka M, Kazekawa K, Ishimaru Y, Iwata H, Ushio Y. 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
59. Hameroff SR, Otto CW, Kanel J, Weinstein PR, Blitt CD. Acute cardiovascular effects of dimethyl sulfoxide. Ann N Y Acad Sci 1983;411:94-99
60. Hashimoto N, Handa H, Nagata I, Hazama F. Experimentally induced cerebral aneurysms in rats: Part V. Relation of hemodynamics in the circle of Willis to formation of aneurysms. Surg Neurol 1980;13:41-45
61. Hayakawa M, Murayama Y, Duckwiler GR, Gobin YP, Guglielmi G, Vinuela F. Natural history of the neck remnant of a cerebral aneurysm treated with the Guglielmi detachable coil system. J Neurosurg 2000;93:561-568
62. Hayes WT, Bernhardt H, Young JM. Fusiform arteriosclerotic aneurysm of the basilar artery. Five cases including two ruptures. Vasc Surg 1967;1:171-178
63. Heiserman JE, Dean BL, Hodak JA, Flom RA, Bird CR, Drayer BP, Fram EK. Neurologic complications of cerebral angiography. AJNR Am J Neuroradiol 1994;15:1401-1407
64. Hernesniemi J, Vapalahti M, Niskanen M, Tapaninaho A, Kari A, Luukkonen M, Puranen M, Saari T, Rajpar M. One-year outcome in early aneurysm surgery: a 14 years experience. Acta Neurochir (Wien) 1993;122:1-10
65. Heros RC. Intracranial aneurysms. A review. Minn Med 1990;73:27-32
66. Hirashima Y, Kurimoto M, Takaba M, Endo S, Takaku A. The use of computed tomography in the prediction of delayed cerebral infarction following acute aneurysm surgery for subarachnoid haemorrhage. Acta Neurochir (Wien) 1995;132:9-13
67. Ho KL. Neoplastic aneurysm and intracranial hemorrhage. Cancer 1982;50:2935-2940
68. Hohlrieder M, Spiegel M, Hinterhoelzl J, Engelhardt K, Pfausler B, Kampfl A, Ulmer H, Waldenberger P, Mohsenipour I, Schmutzhard E. Cerebral vasospasm and ischaemic infarction in clipped and coiled intracranial aneurysm patients. Eur J Neurol 2002;9:389-399
69. Holmes B, Harbaugh RE. Traumatic intracranial aneurysms: a contemporary review. J Trauma 1993;35:855-860
70. Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Case-fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage: a systematic review. Stroke 1997;28:660-664

71. Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Quality of life in patients and partners after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1998;29:798-804
72. Horie N, Takahashi N, Furuichi S, Mori K, Onizuka M, Tsutsumi K, Shibata S. Giant fusiform aneurysms in the middle cerebral artery presenting with hemorrhages of different origins. Report of three cases and review of the literature. *J Neurosurg* 2003;99:391-396
73. Horikoshi T, Akiyama I, Yamagata Z, Nukui H. Retrospective analysis of the prevalence of asymptomatic cerebral aneurysm in 4518 patients undergoing magnetic resonance angiography--when does cerebral aneurysm develop? *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2002;42:105-112
74. Hosoya T, Adachi M, Yamaguchi K, Haku T, Kayama T, Kato T. Clinical and neuroradiological features of intracranial vertebrobasilar artery dissection. *Stroke* 1999;30:1083-1090
75. Huk WJ, Berkefeld J, Grzyska U, Jansen O, Mull M, Stoeter P. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Endovaskuläre Therapie von Hirngefäßaneurysmen (2004). Abrufbar unter <http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/11/047-015.htm>; Verfügbarkeit zuletzt geprüft am 6.3.2006
76. Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 1968;28:14-20
77. Hurst RW, Judkins A, Bolger W, Chu A, Loevner LA. Mycotic aneurysm and cerebral infarction resulting from fungal sinusitis: imaging and pathologic correlation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:858-863
78. Hutter BO, Kreitschmann-Andermahr I, Mayfrank L, Rohde V, Spetzger U, Gilsbach JM. Functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl* 1999;72:157-174
79. Imbesi SG, Knox K, Kerber CW. Aneurysm flow dynamics: alterations of slipstream flow for neuroendovascular treatment with liquid embolic agents. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24:2044-2049
80. Inagawa T, Hirano A. Autopsy study of unruptured incidental intracranial aneurysms. *Surg Neurol* 1990;34:361-365
81. Inagawa T, Kamiya K, Ogasawara H, Yano T. Rebleeding of ruptured intracranial aneurysms in the acute stage. *Surg Neurol* 1987;28:93-99
82. Ishihara S, Mawad ME, Ogata K, Suzuki C, Tsuzuki N, Katoh H, Ohnuki A, Miyazawa T, Nawashiro H, Kaji T, Shima K. 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
83. Jahan R, Murayama Y, Gobin YP, Duckwiler GR, Vinters HV, Vinuela F. Embolization of arteriovenous malformations with Onyx: clinicopathological experience in 23 patients. *Neurosurgery* 2001;48:984-995

84. Jakobsson KE, Saveland H, Hillman J, Edner G, Zygmunt S, Brandt L, Pellettieri L. Warning leak and management outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1996;85:995-999
85. Jayaraman MV, Mayo-Smith WW, Tung GA, Haas RA, Rogg JM, Mehta NR, Doberstein CE. Detection of intracranial aneurysms: multi-detector row CT angiography compared with DSA. *Radiology* 2004;230:510-518
86. Juvela S. Rebleeding from ruptured intracranial aneurysms. *Surg Neurol* 1989;32:323-326
87. Juvela S. Minor leak before rupture of an intracranial aneurysm and subarachnoid hemorrhage of unknown etiology. *Neurosurgery* 1992;30:7-11
88. Juvela S, Hillbom M, Numminen H, Koskinen P. Cigarette smoking and alcohol consumption as risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1993;24:639-646
89. Juvela S, Porras M, Poussa K. Natural history of unruptured intracranial aneurysms: probability of and risk factors for aneurysm rupture. *J Neurosurg* 2000;93:379-387
90. Juvela S, Poussa K, Porras M. Factors affecting formation and growth of intracranial aneurysms: a long-term follow-up study. *Stroke* 2001;32:485-491
91. Kallmes DF, Fujiwara NH. New expandable hydrogel-platinum coil hybrid device for aneurysm embolization. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23:1580-1588
92. Kaminogo M, Yonekura M. Trends in subarachnoid haemorrhage in elderly persons from Nagasaki, Japan: analysis of the Nagasaki SAH Data Bank for cerebral aneurysm, 1989-1998. *Acta Neurochir (Wien)* 2002;144:1133-1138
93. Kaminogo M, Yonekura M, Shibata S. Incidence and outcome of multiple intracranial aneurysms in a defined population. *Stroke* 2003;34:16-21
94. Kangasniemi M, Makela T, Koskinen S, Porras M, Poussa K, Hernesniemi J. Detection of intracranial aneurysms with two-dimensional and three-dimensional multislice helical computed tomographic angiography. *Neurosurgery* 2004;54:336-340
95. Karamessini MT, Kagadis GC, Petsas T, Karnabatidis D, Konstantinou D, Sakellaropoulos GC, Nikiforidis GC, Siablis D. CT angiography with three-dimensional techniques for the early diagnosis of intracranial aneurysms. Comparison with intra-arterial DSA and the surgical findings. *Eur J Radiol* 2004;49:212-223
96. Kassell NF, Torner JC. Aneurysmal rebleeding: a preliminary report from the Cooperative Aneurysm Study. *Neurosurgery* 1983;13:479-481
97. Kassell NF, Torner JC, Haley EC, Jr., Jane JA, Adams HP, Kongable GL. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 1: Overall management results. *J Neurosurg* 1990a;73:18-36
98. Kassell NF, Torner JC, Jane JA, Haley EC, Jr., Adams HP. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 2: Surgical results. *J Neurosurg* 1990b;73:37-47

99. Kim C, Kikuchi H, Hashimoto N, Hazama F. Histopathological study of induced cerebral aneurysms in primates. *Surg Neurol* 1989;32:45-50
100. Kinugasa K, Mandai S, Terai Y, Kamata I, Sugiu K, Ohmoto T, Nishimoto A. Direct thrombosis of aneurysms with cellulose acetate polymer. Part II: Preliminary clinical experience. *J Neurosurg* 1992;77:501-507
101. Kinugasa K, Mandai S, Tsuchida S, Sugiu K, Kamata I, Tokunaga K, Ohmoto T, Taguchi K. Cellulose acetate polymer thrombosis for the emergency treatment of aneurysms: angiographic findings, clinical experience, and histopathological study. *Neurosurgery* 1994;34:694-701
102. Kivisaari RP, Salonen O, Servo A, Autti T, Hernesniemi J, Ohman J. MR imaging after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and surgery: a long-term follow-up study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:1143-1148
103. Klisch J, Schellhammer F, Zitt J, Scheufler KM, Pagenstecher A, Nagursky H, Schumacher M. Combined stent implantation and embolization with liquid 2-polyhydroxyethyl methacrylate for treatment of experimental canine wide-necked aneurysms. *Neuroradiology* 2002;44:503-512
104. Krex D, Schackert HK, Schackert G. Genesis of cerebral aneurysms--an update. *Acta Neurochir (Wien)* 2001;143:429-448
105. Krings T, Hans FJ, Moller-Hartmann W, Brunn A, Thiex R, Schmitz-Rode T, Verken P, Scherer K, Dreeskamp H, Stein KP, Gilsbach J, Thron A. Treatment of experimentally induced aneurysms with stents. *Neurosurgery* 2005;56:1347-1359
106. Kusumi M, Yamada M, Kitahara T, Endo M, Kan S, Iida H, Sagiuchi T, Fujii K. Rupture of cerebral aneurysms during angiography - a retrospective study of 13 patients with subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 2005;147:831-837
107. Lagares A, Gomez PA, Alen JF, Lobato RD, Rivas JJ, Alday R, Campollo J, de la Camara AG. A comparison of different grading scales for predicting outcome after subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 2005;147:5-16
108. Lagares A, Gomez PA, Lobato RD, Alen JF, Alday R, Campollo J. Prognostic factors on hospital admission after spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 2001;143:665-672
109. Laidlaw JD, Siu KH. Ultra-early surgery for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: outcomes for a consecutive series of 391 patients not selected by grade or age. *J Neurosurg* 2002;97:250-258
110. Larsson C, Forssell A, Ronnberg J, Lindberg M, Nilsson LG, Fodstad H. Subarachnoid blood on CT and memory dysfunctions in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurol Scand* 1994;90:331-336
111. Laurent A, Dufaux J, Honiger J, Wasef M, Merland JJ. Injectable gel-giving solutions for embolization: hydrodynamic and animal studies. *Proceedings of the Société Française de Neuroradiologie (SFNR)* 1997a;25:46

112. Laurent A, Wassef M, Zhang HQ, Bailliard O, Houdart E, Bailly AL, Merland JJ. Solutions gélifiantes pour embolisation: Etude animale de la toxicité cardiovasculaire d'un constituant, le diméthylsulfoxyde. *J Neuroradiol* 1997b;24:314
113. Le Roux PD, Elliott JP, Newell DW, Grady MS, Winn HR. Predicting outcome in poor-grade patients with subarachnoid hemorrhage: a retrospective review of 159 aggressively managed cases. *J Neurosurg* 1996;85:39-49
114. Leblanc R. Familial cerebral aneurysms. *Can J Neurol Sci* 1997;24:191-199
115. Lee YJ, Kim DJ, Suh SH, Lee SK, Kim J, Kim DI. Stent-assisted coil embolization of intracranial wide-necked aneurysms. *Neuroradiology* 2005;47:680-689
116. Lefkowitz MA, Gobin YP, Akiba Y, Duckwiler GR, Murayama Y, Guglielmi G, Martin NA, Vinuela F. Ballonn-assisted Guglielmi detachable coiling of wide-necked aneurysms: Part II--clinical results. *Neurosurgery* 1999;45:531-537
117. Lindsay KW, Teasdale G, Knill-Jones RP, Murray L. Observer variability in grading patients with subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1982;56:628-633
118. Lindsay KW, Teasdale GM, Knill-Jones RP. Observer variability in assessing the clinical features of subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1983;58:57-62
119. Longstreth WT, Jr., Nelson LM, Koepsell TD, van Belle G. Cigarette smoking, alcohol use, and subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1992;23:1242-1249
120. Lownie SP, Drake CG, Peerless SJ, Ferguson GG, Pelz DM. Clinical presentation and management of giant anterior communicating artery region aneurysms. *J Neurosurg* 2000;92:267-277
121. Lozier AP, Connolly ES, Jr., Lavine SD, Solomon RA. Guglielmi detachable coil embolization of posterior circulation aneurysms: a systematic review of the literature. *Stroke* 2002;33:2509-2518
122. Lubicz B, Leclerc X, Gauthier JY, Lejeune JP, Pruvo JP. HyperForm remodeling-balloon for endovascular treatment of wide-neck intracranial aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25:1381-1383
123. Lubicz B, Leclerc X, Gauthier JY, Lejeune JP, Pruvo JP. Endovascular treatment of intracranial aneurysms with matrix coils: a preliminary study of immediate post-treatment results. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005a;26:373-375
124. Lubicz B, Piotin M, Mounayer C, Spelle L, Moret J. Selective endovascular treatment of intracranial aneurysms with a liquid embolic: a single-center experience in 39 patients with 41 aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005b;26:885-893
125. MacDonald A, Mendelow AD. Xanthochromia revisited: a re-evaluation of lumbar puncture and CT scanning in the diagnosis of subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:342-344
126. Macdonald RL, Mojtahedi S, Johns L, Kowalczyk A. Randomized comparison of Guglielmi detachable coils and cellulose acetate polymer for treatment of aneurysms in dogs. *Stroke* 1998;29:478-485

127. Malek AM, Halbach VV, Phatouros CC, Lempert TE, Meyers PM, Dowd CF, Higashida RT. Balloon-assist technique for endovascular coil embolization of geometrically difficult intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 2000;46:1397-1406
128. 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
129. Maruki C, Suzukawa K, Koike J, Sato K. Cardiac malignant fibrous histiocytoma metastasizing to the brain: development of multiple neoplastic cerebral aneurysms. *Surg Neurol* 1994;41:40-44
130. Mawad ME, Cekirge S, Ciceri E, Saatci I. Endovascular treatment of giant and large intracranial aneurysms by using a combination of stent placement and liquid polymer injection. *J Neurosurg* 2002;96:474-482
131. McCormick WF, Acosta-Rua GJ. The size of intracranial saccular aneurysms. An autopsy study. *J Neurosurg* 1970;33:422-427
132. Meisel HJ, Mansmann U, Alvarez H, Rodesch G, Brock M, Lasjaunias P. Cerebral arteriovenous malformations and associated aneurysms: analysis of 305 cases from a series of 662 patients. *Neurosurgery* 2000;46:793-800
133. Miller CA, Hill SA, Hunt WE. "De novo" aneurysms. A clinical review. *Surg Neurol* 1985;24:173-180
134. Miller J, Diringer M. Management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurol Clin* 1995;13:451-478
135. Mitchell P, Gholkar A, Vindlacheruvu RR, Mendelow AD. Unruptured intracranial aneurysms: benign curiosity or ticking bomb? *Lancet Neurol* 2004;3:85-92
136. Molyneux A, Kerr R, Stratton I, Sandercock P, Clarke M, Shrimpton J, Holman R. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet* 2002;360:1267-1274
137. Molyneux AJ, Cekirge S, Saatci I, Gal G. Cerebral Aneurysm Multicenter European Onyx (CAMEO) trial: results of a prospective observational study in 20 European centers. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25:39-51
138. Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, Sandercock P. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet* 2005;366:809-817
139. Moniz E. L'encephalographie arterielle, son importance dans la localisation des tumeurs cerebrales. *Rev Neurol* 1927;2:72-90
140. Moniz E. Cerebral angiography. Paris: Masson, 1931

141. Moret J, Cognard C, Weill A, Castaings L, Rey A. [Reconstruction technic in the treatment of wide-neck intracranial aneurysms. Long-term angiographic and clinical results. Apropos of 56 cases]. *J Neuroradiol* 1997;24:30-44
142. Murayama Y, Nien YL, Duckwiler G, Gobin YP, Jahan R, Frazee J, Martin N, Vinuela F. Guglielmi detachable coil embolization of cerebral aneurysms: 11 years' experience. *J Neurosurg* 2003a;98:959-966
143. Murayama Y, Tateshima S, Gonzalez NR, Vinuela F. Matrix and bioabsorbable polymeric coils accelerate healing of intracranial aneurysms: long-term experimental study. *Stroke* 2003b;34:2031-2037
144. Murayama Y, Vinuela F, Duckwiler GR, Gobin YP, Guglielmi G. Embolization of incidental cerebral aneurysms by using the Guglielmi detachable coil system. *J Neurosurg* 1999;90:207-214
145. Murayama Y, Vinuela F, Tateshima S, Vinuela F, Jr., Akiba Y. Endovascular treatment of experimental aneurysms by use of a combination of liquid embolic agents and protective devices. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:1726-1735
146. Murayama Y, Vinuela F, Ulhoa A, Akiba Y, Duckwiler GR, Gobin YP, Vinters HV, Greff RJ. Nonadhesive liquid embolic agent for cerebral arteriovenous malformations: preliminary histopathological studies in swine rete mirabile. *Neurosurgery* 1998;43:1164-1175
147. Nahed BV, DiLuna ML, Morgan T, Ocal E, Hawkins AA, Ozduman K, Kahle KT, Chamberlain A, Amar AP, Gunel M. Hypertension, age, and location predict rupture of small intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 2005;57:676-683
148. Naidech AM, Janjua N, Kreiter KT, Ostapkovich ND, Fitzsimmons BF, Parra A, Commichau C, Connolly ES, Mayer SA. Predictors and impact of aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage. *Arch Neurol* 2005;62:410-416
149. Nakahara I, Taki W, Kikuchi H, Sakai N, Isaka F, Oowaki H, Kondo A, Iwasaki K, Nishi S. Endovascular treatment of aneurysms on the feeding arteries of intracranial arteriovenous malformations. *Neuroradiology* 1999;41:60-66
150. Nakatani H, Hashimoto N, Kang Y, Yamazoe N, Kikuchi H, Yamaguchi S, Niimi H. Cerebral blood flow patterns at major vessel bifurcations and aneurysms in rats. *J Neurosurg* 1991;74:258-262
151. Nakatani H, Hashimoto N, Kikuchi H, Yamaguchi S, Niimi H. In vivo flow visualization of induced saccular cerebral aneurysms in rats. *Acta Neurochir (Wien)* 1993;122:244-249
152. Nakatomi H, Segawa H, Kurata A, Shiokawa Y, Nagata K, Kamiyama H, Ueki K, Kirino T. Clinicopathological study of intracranial fusiform and dolichoectatic aneurysms : insight on the mechanism of growth. *Stroke* 2000;31:896-900
153. Nakayama Y, Tanaka A, Kumate S, Tomonaga M, Takebayashi S. Giant fusiform aneurysm of the basilar artery: consideration of its pathogenesis. *Surg Neurol* 1999;51:140-145

154. Nelson PK, Levy DI. Balloon-assisted coil embolization of wide-necked aneurysms of the internal carotid artery: medium-term angiographic and clinical follow-up in 22 patients. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:19-26
155. Ng P, Khangure MS, Phatouros CC, Bynevelt M, ApSimon H, McAuliffe W. Endovascular treatment of intracranial aneurysms with Guglielmi detachable coils: analysis of midterm angiographic and clinical outcomes. *Stroke* 2002;33:210-217
156. Nishi S, Taki W, Nakahara I, Yamashita K, Sadatoh A, Kikuchi H, Hondo H, Matsumoto K, Iwata H, Shimada Y. Embolization of cerebral aneurysms with a liquid embolus, EVAL mixture: report of three cases. *Acta Neurochir (Wien)* 1996;138:294-300
157. Ogilvy CS, Carter BS. A proposed comprehensive grading system to predict outcome for surgical management of intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 1998;42:959-968
158. Ohashi Y, Horikoshi T, Sugita M, Yagishita T, Nukui H. Size of cerebral aneurysms and related factors in patients with subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol* 2004;61:239-245
159. Ohkuma H, Suzuki S, Ogane K. Dissecting aneurysms of intracranial carotid circulation. *Stroke* 2002;33:941-947
160. Okamoto K, Horisawa R, Kawamura T, Asai A, Ogino M, Takagi T, Ohno Y. Family history and risk of subarachnoid hemorrhage: a case-control study in Nagoya, Japan. *Stroke* 2003;34:422-426
161. Oshiro EM, Walter KA, Piantadosi S, Witham TF, Tamargo RJ. A new subarachnoid hemorrhage grading system based on the Glasgow Coma Scale: a comparison with the Hunt and Hess and World Federation of Neurological Surgeons Scales in a clinical series. *Neurosurgery* 1997;41:140-147
162. Ostergaard JR. Risk factors in intracranial saccular aneurysms. Aspects on the formation and rupture of aneurysms, and development of cerebral vasospasm. *Acta Neurol Scand* 1989;80:81-98
163. Ostergaard JR. Headache as a warning symptom of impending aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cephalgia* 1991;11:53-55
164. Pacult A. Cerebral aneurysms, subarachnoid hemorrhage: an overview of incidence, location, presentation, diagnosis and therapy. *J S C Med Assoc* 1994;90:6-10
165. Piotin M, Mandai S, Murphy KJ, Sugiu K, Gailloud P, Martin JB, Rufenacht DA. Dense packing of cerebral aneurysms: an in vitro study with detachable platinum coils. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:757-760
166. Pobereskin LH. Incidence and outcome of subarachnoid haemorrhage: a retrospective population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:340-343
167. Pruitt AA, Rubin RH, Karchmer AW, Duncan GW. Neurologic complications of bacterial endocarditis. *Medicine (Baltimore)* 1978;57:329-343

168. Qureshi AI, Mohammad Y, Yahia AM, Luft AR, Sharma M, Tamargo RJ, Frankel MR. Ischemic events associated with unruptured intracranial aneurysms: multicenter clinical study and review of the literature. *Neurosurgery* 2000a;46:282-289
169. Qureshi AI, Sung GY, Suri MF, Straw RN, Guterman LR, Hopkins LN. Factors associated with aneurysm size in patients with subarachnoid hemorrhage: effect of smoking and aneurysm location. *Neurosurgery* 2000b;46:44-50
170. 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
171. Rapoport AP, Rowe JM, Packman CH, Ginsberg SJ. Cardiac arrest after autologous marrow infusion. *Bone Marrow Transplant* 1991;7:401-403
172. Raymond J, Guilbert F, Weill A, Georganos SA, Juravsky L, Lambert A, Lamoureux J, Chagnon M, Roy D. Long-term angiographic recurrences after selective endovascular treatment of aneurysms with detachable coils. *Stroke* 2003;34:1398-1403
173. Redekop G, TerBrugge K, Montanera W, Willinsky R. Arterial aneurysms associated with cerebral arteriovenous malformations: classification, incidence, and risk of hemorrhage. *J Neurosurg* 1998;89:539-546
174. Reul J, Weis J, Spetzger U, Konert T, Fricke C, Thron A. Long-term angiographic and histopathologic findings in experimental aneurysms of the carotid bifurcation embolized with platinum and tungsten coils. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997;18:35-42
175. Rinkel GJ, Djibuti M, Algra A, van Gijn J. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke* 1998;29:251-256
176. Rinkel GJ, Feigin VL, Algra A, van den Bergh WM, Vermeulen M, van Gijn J. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD000277
177. Ronkainen A, Hernesniemi J, Puranen M, Niemitukia L, Vanninen R, Ryyanen M, Kuivaniemi H, Tromp G. Familial intracranial aneurysms. *Lancet* 1997;349:380-384
178. Ronkainen A, Miettinen H, Karkola K, Papinaho S, Vanninen R, Puranen M, Hernesniemi J. Risk of harboring an unruptured intracranial aneurysm. *Stroke* 1998;29:359-362
179. Ronkainen A, Puranen MI, Hernesniemi JA, Vanninen RL, Partanen PL, Saari JT, Vainio PA, Ryyanen M. Intracranial aneurysms: MR angiographic screening in 400 asymptomatic individuals with increased familial risk. *Radiology* 1995;195:35-40
180. Rosen DS, Macdonald RL. Subarachnoid hemorrhage grading scales: a systematic review. *Neurocrit Care* 2005;2:110-118
181. Rosenorn J, Eskesen V. Patients with ruptured intracranial saccular aneurysms: clinical features and outcome according to the size. *Br J Neurosurg* 1994;8:73-78
182. Rosenorn J, Eskesen V, Schmidt K, Ronde F. The risk of rebleeding from ruptured intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 1987;67:329-332

183. Saatci I, Cekirge HS, Ciceri EF, Mawad ME, Pamuk AG, Besim A. CT and MR imaging findings and their implications in the follow-up of patients with intracranial aneurysms treated with endosaccular occlusion with onyx. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24:567-578
184. Sabolek M, Bachus-Banaschak K, Bachus R, Arnold G, Storch A. Multiple cerebral aneurysms as delayed complication of left cardiac myxoma: a case report and review. *Acta Neurol Scand* 2005;111:345-350
185. Sacco RL, Wolf PA, Bharucha NE, Meeks SL, Kannel WB, Charette LJ, McNamara PM, Palmer EP, D'Agostino R. Subarachnoid and intracerebral hemorrhage: natural history, prognosis, and precursive factors in the Framingham Study. *Neurology* 1984;34:847-854
186. Saitoh H, Hayakawa K, Nishimura K, Okuno Y, Teraura T, Yumitori K, Okumura A. Rerupture of cerebral aneurysms during angiography. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16:539-542
187. Samoszuk M, Reid ME, Toy PT. Intravenous dimethylsulfoxide therapy causes severe hemolysis mimicking a hemolytic transfusion reaction. *Transfusion* 1983;23:405
188. Sampei K, Hashimoto N, Kazekawa K, Tsukahara T, Iwata H, Takaichi S. Histological changes in brain tissue and vasculature after intracarotid infusion of organic solvents in rats. *Neuroradiology* 1996;38:291-294
189. Sanchez R, Pile-Spellman J. Radiologic features of cerebral vasospasm. *Neurosurg Clin N Am* 1990;1:289-306
190. Sasaki O, Ogawa H, Koike T, Koizumi T, Tanaka R. A clinicopathological study of dissecting aneurysms of the intracranial vertebral artery. *J Neurosurg* 1991;75:874-882
191. Schievink WI. Genetics of intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 1997a;40:651-662
192. Schievink WI. Intracranial aneurysms. *N Engl J Med* 1997b;336:28-40
193. Schievink WI. Genetics and aneurysm formation. *Neurosurg Clin N Am* 1998;9:485-495
194. Schievink WI, Katzmann JA, Piepgras DG. Alpha-1-antitrypsin deficiency in spontaneous intracranial arterial dissections. *Cerebrovasc Dis* 1998;8:42-44
195. Schievink WI, Katzmann JA, Piepgras DG, Schaid DJ. Alpha-1-antitrypsin phenotypes among patients with intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 1996;84:781-784
196. Schievink WI, Parisi JE, Piepgras DG, Michels VV. Intracranial aneurysms in Marfan's syndrome: an autopsy study. *Neurosurgery* 1997;41:866-870
197. Schievink WI, Torres VE, Piepgras DG, Wiebers DO. Saccular intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1992;3:88-95
198. Schievink WI, Wijdicks EF, Piepgras DG, Chu CP, O'Fallon WM, Whisnant JP. The poor prognosis of ruptured intracranial aneurysms of the posterior circulation. *J Neurosurg* 1995;82:791-795

199. Schnee CL, Flamm ES. Unusual aneurysms. *Neuroimaging Clin N Am* 1997;7:803-818
200. Schutz H, Krack P, Buchinger B, Bodeker RH, Laun A, Dorndorf W, Agnoli A. Outcome of patients with aneurysmal and presumed aneurysmal bleeding. A hospital study based on 100 consecutive cases in a neurological clinic. *Neurosurg Rev* 1993;16:15-25
201. Serway RA. *Physics for Scientists & Engineers*, 4th edition ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1996. S433-435
202. Sluzewski M, van Rooij WJ, Beute GN, Nijssen PC. Late rebleeding of ruptured intracranial aneurysms treated with detachable coils. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:2542-2549
203. Sluzewski M, van Rooij WJ, Rinkel GJ, Wijnalda D. Endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms with detachable coils: long-term clinical and serial angiographic results. *Radiology* 2003;227:720-724
204. Smith DM, Weisenburger DD, Bierman P, Kessinger A, Vaughan WP, Armitage JO. Acute renal failure associated with autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1987;2:195-201
205. Stachniak JB, Layon AJ, Day AL, Gallagher TJ. Craniotomy for intracranial aneurysm and subarachnoid hemorrhage. Is course, cost, or outcome affected by age? *Stroke* 1996;27:276-281
206. Stehbens WE. Histopathology of cerebral aneurysms. *Arch Neurol* 1963;8:272-285
207. Stehbens WE. The pathology of intracranial arterial aneurysms and their complications. In: Fox J, ed. *Intracranial aneurysms*. Berlin Heidelberg New York Tokyo: Springer, 1983. S272-357
208. Stehbens WE. Etiology of intracranial berry aneurysms. *J Neurosurg* 1989;70:823-831
209. Steiger HJ. Pathophysiology of development and rupture of cerebral aneurysms. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1990;48:1-57
210. Steiger HJ, Fritschi J, Seiler RW. Current pattern of in-hospital aneurysmal rebleeds. Analysis of a series treated with individually timed surgery and intravenous nimodipine. *Acta Neurochir (Wien)* 1994;127:21-26
211. Steiner HH, Kremer P, Kunze S. [Acute subarachnoid hemorrhage after aneurysm rupture: results of early surgery]. *Zentralbl Neurochir* 1994;55:16-23
212. Stroncek DF, Fautsch SK, Lasky LC, Hurd DD, Ramsay NK, McCullough J. Adverse reactions in patients transfused with cryopreserved marrow. *Transfusion* 1991;31:521-526
213. Styler MJ, Topolsky DL, Crilley PA, Covalesky V, Bryan R, Bulova S, Brodsky I. Transient high grade heart block following autologous bone marrow infusion. *Bone Marrow Transplant* 1992;10:435-438

214. Sugi K, Kinugasa K, Mandai S, Tokunaga K, Ohmoto T. Direct thrombosis of experimental aneurysms with cellulose acetate polymer (CAP): technical aspects, angiographic follow up, and histological study. *J Neurosurg* 1995;83:531-538
215. Sure U, Becker R, Petermeyer M, Bertalanffy H. 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
216. Szikora I, Guterman LR, Standard SC, Wakhloo AK, Hopkins LN. Endovascular treatment of experimental aneurysms with liquid polymers: the protective potential of stents. *Neurosurgery* 1996;38:339-347
217. Takeda S, Wakabayashi K, Yamazaki K, Miyakawa T, Arai H. Intracranial fungal aneurysm caused by *Candida* endocarditis. *Clin Neuropathol* 1998;17:199-203
218. Taschner CA, Leclerc X, Rachdi H, Barros AM, Pruvo JP. Matrix detachable coils for the endovascular treatment of intracranial aneurysms: analysis of early angiographic and clinical outcomes. *Stroke* 2005;36:2176-2180
219. Tateshima S, Murayama Y, Gobin YP, Duckwiler GR, Guglielmi G, Vinuela F. Endovascular treatment of basilar tip aneurysms using Guglielmi detachable coils: anatomic and clinical outcomes in 73 patients from a single institution. *Neurosurgery* 2000;47:1332-1339
220. ter Berg HW, Dippel DW, Limburg M, Schievink WI, van Gijn J. Familial intracranial aneurysms. A review. *Stroke* 1992;23:1024-1030
221. Teunissen LL, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Stroke* 1996;27:544-549
222. Thornton J, Debrun GM, Aletich VA, Bashir Q, Charbel FT, Ausman J. Follow-up angiography of intracranial aneurysms treated with endovascular placement of Guglielmi detachable coils. *Neurosurgery* 2002;50:239-249
223. Tipper G, King-Im JM, Price SJ, Trivedi RA, Cross JJ, Higgins NJ, Farmer R, Wat J, Kirolos R, Kirkpatrick PJ, Antoun NM, Gillard JH. Detection and evaluation of intracranial aneurysms with 16-row multislice CT angiography. *Clin Radiol* 2005;60:565-572
224. Tokuda Y, Inagawa T, Katoh Y, Kumano K, Ohbayashi N, Yoshioka H. Intracerebral hematoma in patients with ruptured cerebral aneurysms. *Surg Neurol* 1995;43:272-277
225. Tokunaga K, Kinugasa K, Kawada S, Nakashima H, Tamiya T, Hirotsune N, Mandai S, Ohmoto T. Embolization of cerebral arteriovenous malformations with cellulose acetate polymer: a clinical, radiological, and histological study. *Neurosurgery* 1999;44:981-989
226. Tokunaga K, Kinugasa K, Mandai S, Handa A, Hirotsune N, Ohmoto T. Partial thrombosis of canine carotid bifurcation aneurysms with cellulose acetate polymer. *Neurosurgery* 1998;42:1135-1142

227. Tong FC, Cloft HJ, Dion JE. Endovascular treatment of intracranial aneurysms with Guglielmi Detachable Coils: emphasis on new techniques. *J Clin Neurosci* 2000;7:244-253
228. Tonn J, Hoffmann O, Hofmann E, Schlake HP, Sorensen N, Roosen K. "De novo" formation of intracranial aneurysms: who is at risk? *Neuroradiology* 1999;41:674-679
229. Topacoglu H, Karcioglu O, Ozsarac M, Oray D, Niyazi OD, Tuncok Y. Massive intracranial hemorrhage associated with the ingestion of dimethyl sulfoxide. *Vet Hum Toxicol* 2004;46:138-140
230. Tummala RP, Baskaya MK, Heros RC. Contemporary management of incidental intracranial aneurysms. *Neurosurg Focus* 2005;18:e9
231. Turjman F, Massoud TF, Vinuela F, Sayre JW, Guglielmi G, Duckwiler G. Correlation of the angioarchitectural features of cerebral arteriovenous malformations with clinical presentation of hemorrhage. *Neurosurgery* 1995;37:856-860
232. Uda K, Murayama Y, Gobin YP, Duckwiler GR, Vinuela F. Endovascular treatment of basilar artery trunk aneurysms with Guglielmi detachable coils: clinical experience with 41 aneurysms in 39 patients. *J Neurosurg* 2001;95:624-632
233. van den BR, Rinkel GJ, Vandertop WP. Treatment of ruptured intracranial aneurysms: implications of the ISAT on clipping versus coiling. *Eur J Radiol* 2003;46:172-177
234. van Gijn J, Bromberg JE, Lindsay KW, Hasan D, Vermeulen M. Definition of initial grading, specific events, and overall outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A survey. *Stroke* 1994;25:1623-1627
235. van Gijn J, Hijdra A, Wijdicks EF, Vermeulen M, van Crevel H. Acute hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1985;63:355-362
236. van Gijn J, Van Dongen KJ. The time course of aneurysmal haemorrhage on computed tomograms. *Neuroradiology* 1982;23:153-156
237. Wanke I, Doerfler A, Dietrich U, Egelhof T, Schoch B, Stolke D, Forsting M. Endovascular treatment of unruptured intracranial aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23:756-761
238. Wanke I, Doerfler A, Goericke S, Gizewski ER, Sandalcioglu E, Moemken S, Stolke D, Forsting M. Treatment of wide-necked intracranial aneurysms with a self-expanding stent: mid-term results. *Zentralbl Neurochir* 2005;66:163-169
239. Wanke I, Doerfler A, Schoch B, Stolke D, Forsting M. Treatment of wide-necked intracranial aneurysms with a self-expanding stent system: initial clinical experience. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24:1192-1199
240. Wanke I, Dörfler A, Forsting M. Intracranial Aneurysms. In: Forsting, ed. *Intracranial vascular malformations and aneurysms*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 2004. S144-236
241. Weaver JP, Fisher M. Subarachnoid hemorrhage: an update of pathogenesis, diagnosis and management. *J Neurol Sci* 1994;125:119-131

242. Weber W, Siekmann R, Kis B, Kuehne D. 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
243. Weir B, Disney L, Karrison T. Sizes of ruptured and unruptured aneurysms in relation to their sites and the ages of patients. *J Neurosurg* 2002;96:64-70
244. Weir B, MacDonald N, Mielke B. Intracranial vascular complications of choriocarcinoma. *Neurosurgery* 1978;2:138-142
245. Weir BK, Kongable GL, Kassell NF, Schultz JR, Truskowski LL, Sigrest A. Cigarette smoking as a cause of aneurysmal subarachnoid hemorrhage and risk for vasospasm: a report of the Cooperative Aneurysm Study. *J Neurosurg* 1998;89:405-411
246. Whisnant JP, Sacco SE, O'Fallon WM, Fode NC, Sundt TM, Jr. Referral bias in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1993;78:726-732
247. White PM, Teasdale EM, Wardlaw JM, Easton V. Intracranial aneurysms: CT angiography and MR angiography for detection prospective blinded comparison in a large patient cohort. *Radiology* 2001;219:739-749
248. White PM, Wardlaw JM. Unruptured intracranial aneurysms. *J Neuroradiol* 2003;30:336-350
249. White PM, Wardlaw JM, Easton V. Can noninvasive imaging accurately depict intracranial aneurysms? A systematic review. *Radiology* 2000;217:361-370
250. 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
251. Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J, III, Meissner I, Brown RD, Jr., Piepgras DG, Forbes GS, Thielen K, Nichols D, O'Fallon WM, Peacock J, Jaeger L, Kassell NF, Kongable-Beckman GL, Torner JC. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet* 2003;362:103-110
252. Wintermark M, Uske A, Chalaron M, Regli L, Maeder P, Meuli R, Schnyder P, Binaghi S. Multislice computerized tomography angiography in the evaluation of intracranial aneurysms: a comparison with intraarterial digital subtraction angiography. *J Neurosurg* 2003;98:828-836
253. Yamaura A, Ono J, Hirai S. Clinical picture of intracranial non-traumatic dissecting aneurysm. *Neuropathology* 2000;20:85-90
254. Yanagihara T, Piepgras DG, Atkinson JLD. Subarachnoid hemorrhage. An overview. In: Yanagihara T PDAJ, ed. *Subarachnoid hemorrhage. Medical and Surgical Management*. New York: Marcel Dekker, INC, 1998:4-86
255. Yang X, Wu Z, Li Y, Sun Y, Yin K. Comparison of cellulose acetate polymer and electrolytic detachable coils for treatment of canine aneurysmal models. *Chin Med Sci J* 2002;17:47-51

256. Yang X, Wu Z, Li Y, Tang J, Sun Y, Liu Z, Yin K. Re-evaluation of cellulose acetate polymer: angiographic findings and histological studies. *Surg Neurol* 2001;55:116-122
257. Yasargil MG. *Microneurosurgery*. Vol II. Stuttgart, New York: Thieme Verlag, 1984
258. Yoshimoto Y, Kwak S. Age-related multifactorial causes of neurological deterioration after early surgery for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1995;83:984-988
259. Yuguang L, Tao J, Meng L, Shugan Z, Jiangang W, Yang Y, Wandong S, Chengyuan W. Rerupture of intracranial aneurysms during cerebral angiography. *J Clin Neurosci* 2003;10:674-676

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Dr. h.c. R. Felix und Herrn Professor Dr. J. Ricke für ihre langjährige Begleitung und Förderung meines wissenschaftlichen und klinischen Werdeganges auch über die Grenzen einzelner Fachgebiete, Universitäten und Länder hinweg.

Danken möchte ich Herrn PD Dr. J. Klisch, leitenden Arzt Neuroradiologie des Instituts für diagnostische und interventionelle Radiologie und Neuroradiologie, Helios Klinikum Erfurt, für seine großzügige Hilfsbereitschaft im Aufbau der für diese Arbeit essentiellen wissenschaftlichen Kooperationen sowie für seine Unterstützung in der Pilotphase meiner Forschungsvorhaben.

Ganz herzlich möchte ich mich für das Engagement und das mir entgegengebrachte Interesse bei Herrn Professor Dr. D. Rüfenacht, Leiter der Sektion Neuroradiologie der Universitätsklinik Genf, sowie bei Herrn Professor Dr. E. Doelker, Leiter der Sektion Pharmazie der Universität Genf, bedanken. Die Art und Weise der Zusammenarbeit hat hierbei die Dimension einer rein wissenschaftlichen Kooperation schon lange überschritten.

Mein nachdrücklicher Dank gilt Herrn Dr. O. Jordan, Sektion Pharmazie der Universität Genf, der mir über die Jahre nicht nur zu einem verlässlichen und geschätzten Kooperationspartner, sondern auch zu einem Freund geworden ist. Seine unermüdliche Initiative und die enorm konstruktive Zusammenarbeit waren Grundstein für das Gelingen sämtlicher tierexperimenteller Projekte.

Herrn Dr. Podrabsky der Klinik für Strahlenheilkunde danke ich besonders für die Vermittlung fundierter interventioneller Kenntnisse. Seine Anleitungen, Anregungen und sein schier unermüdbares Engagement waren mir stets eine große Hilfe. Er hat meinen Werdegang als Arzt entscheidend geprägt.

Ich danke Herrn PD Dr. M. Heise und Frau Dr. I. Husmann der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie für ihre hervorragende gefäßchirurgische Arbeit bei der Konstruktion der Seitwandaneurysmen.

All denen, die mir bei der Durchführung der Forschungsvorhaben geholfen haben, möchte ich hiermit meinen außerordentlichen Dank aussprechen. Besonders für ihre Unterstützung danken möchte ich hierbei allen Angiographieschwestern der Klinik für Strahlenheilkunde, Herrn Dr. M. Meissler der tierexperimentellen Einrichtung, sowie Herrn K. Tesmer und Herrn T. Kreuzer-Nagy.

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

gemäß Habilitationsordnung der Medizinischen Fakultät Charité

Hiermit erkläre ich, J. Oliver Dudeck, geb. 23.12.1969 in Ludwigshafen/Rhein daß

- keine staatsanwaltschaftlichen Ermittlungsverfahren gegen mich anhängig sind,
- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde bzw. welchen Ausgang ein durchgeführtes Habilitationsverfahren hatte;
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfaßt, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen wurden, sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlerinnen oder Wissenschaftlern und technischen Hilfskräften und die Literatur vollständig angegeben sind,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

.....

Datum

.....

Unterschrift

Anhang:

Manuskripte bzw. Sonderdrucke eigener Originalarbeiten, die dieser Schrift zu Grunde liegen