

Flussmodulierende Stents zur Behandlung intrakranieller Aneurysmen

INAUGURAL-DISSERTATION
Zur Erlangung des Grades eines
Dr. med. vet.
Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Andrea Nonn

Aus dem Klinikum für Veterinärmedizin
Klinik für Kleintiere (Chirurgie) der Justus-Liebig-Universität Gießen
Betreuer: Prof. Dr. Dr. h.c. M. Kramer

und

Uniklinik RWTH Aachen
Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie
Betreuer: Prof. Dr. M. A. Brockmann, MSc

Flussmodulierende Stents zur Behandlung intrakranieller Aneurysmen

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines
Dr. med. vet.
Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Eingereicht von
Andrea Nonn
Tierärztin aus Malberg

Gießen 2015

Mit Genehmigung des Fachbereiches Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. M. Kramer

Gutachter:

Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. M. Kramer

Univ.-Prof. Dr. med. M. A. Brockmann

Univ.-Prof. Dr. med. vet. S. Wenisch

Tag der Disputation: 11.01.2016

Auszüge der Arbeit wurden im Rahmen der Tagung der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR, Köln 2014) vorgestellt und mit dem Interventionspreis der DGNR 2014 ausgezeichnet.

Die folgenden Arbeiten wurden publiziert:

- 1) **A. Nonn**, S. Kirschner, G. Figueiredo, M. Kramer, O. Nikoubashman, R. Pjontek, M. Wiesmann and M. A. Brockmann (2015). Feasibility, Safety, and Efficacy of Flow-Diverting Stent-Assisted Microsphere Embolization of Fusiform and Sidewall Aneurysms. *Neurosurgery* DOI: 10.1227/NEU.0000000000000687

- 2) H. U. Kerl, H. Boll, T. Fiebig, G. Figueiredo, A. Förster, I. S. Nölte, **A. Nonn**, C. Groden and M. A. Brockmann (2014). Implantation of Pipeline Flow-Diverting Stents Reduces Aneurysm Inflow Without Relevantly Affecting Static Intra-Aneurysmal Pressure. *Neurosurgery* 74(3):321-334.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung und Literaturübersicht	8-17
II. Publikation 1: „Feasibility, Safety, and Efficacy of Flow-diverting Stent-assisted Microsphere Embolization of Fusiform and Sidewall Aneurysms“	
Abstract	19
III. Publikation 2: "Implantation of Pipeline Flow-Diverting Stents Reduces Aneurysm Inflow Without Relevantly Affecting Static Intra-Aneurysmal Pressure."	
Abstract	21
IV. Übergreifende Diskussion	22 - 29
V. Zusammenfassung	30 - 32
VI. Summary	33 - 35
VII. Literaturverzeichnis	36 - 41
VIII. Anhang I zusätzliches Material	42 - 43
IX. Anhang II Publikation 1	44 - 54
X. Anhang III Publikation 2	55 - 68
XI. Danksagung	70
XII. Erklärung	71

Abkürzungsverzeichnis

3-D	Dreidimensional
A.	Arteria
Abb.	Abbildung
ADPKD	Autosomal Dominate Polycystic Kidney Disease
AVI	Audio Video Interleave
BMEL	Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft
bpm	beats per minute
bzw.	Beziehungsweise
CAMEO	Cerebral Aneurysm Multicenter European Onyx trial
CE	Symbol CE-Kennzeichnung
CT	Computertomographie
CTA	computertomographische Angiographie
d.h.	das heißt
DICOM	Digital Imaging and Communication in Medicine
DIND	Delayed Ischemic Neurological Deficit
DSA	digitale Subtraktionsangiographie
et al.	et alii
F	French
FDS	Flow Diverting Stent
FELASA	Federation of Laboratory Animal Science Associations
Fps	frames per second
G	Gauge
i.d.R.	in der Regel
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
IE	Internationale Einheiten
ISAT	International Subarachnoid Aneurysm Trial
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
kV	Kilovolt
m	Meter
MAP	Mean Arterial Pressure
MCA	Middle Cerebral Artery
micro-CT	micro-computed tomography
ml	Milliliter
ml/min	Milliliter per minute
mm	Millimeter
mm Hg	millimeter mercury
mPA/s	millipascal per second
MRA	Magnetresonanzangiographie
MRT	Magnetresonanztomographie
MTRA	Medizinisch-Technischer Radiologieassistent
NO	Stickstoffmonoxid
NRW	Nordrhein-Westfalen
P	Signifikanzwert
PED	Pipeline embolization device
R ²	Bestimmtheitsmaß
ROI	Region Of Interest
RWTH	Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule
s	Second
s.o.	siehe oben
SAB	Subarachnoidalblutung
SAH	Subarachnoid Hemorrhage

SD	Standard Deviation
u.a.	unter anderem
V.	Vena
WSS	wall shear stress
μA	Microampere
μm	Micrometer

I. Einleitung und erweiterte Literaturübersicht

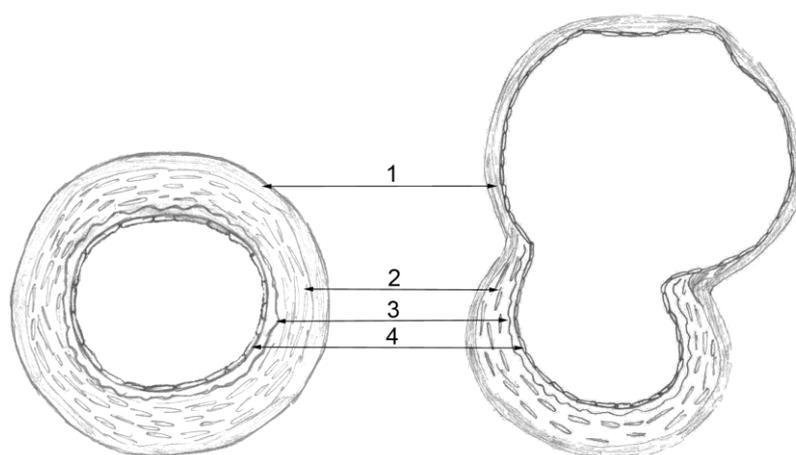
Zerebrale Aneurysmen sind fokale Gefäßdilataationen, die u.a. nach Morphologie und Ätiologie klassifiziert werden und überwiegend im Circulus Willisii zu finden sind [1, 3, 4].

Der histologische Aufbau intrakranieller Arterien zeichnet sich durch eine dünnere Tunica media, teils mit physiologischer Fenestrierung aus. Die Lamina elastica externa fehlt im Vergleich zu extrakraniellen Arterien, des Weiteren ist die Lamina elastica interna verdickt [5, 6]. Endothel und Adventitia sind analog zu extrakraniellen Arterien entwickelt.

Bei zerebralen Aneurysmen enden die Tunica media sowie die Lamina elastica interna am Übergang des gesunden Trägergefäßes zur Aneurysmabasis, Residuen der Schichten können im Randbereich noch vorhanden sein [7]. Die Aneurysmawand besteht somit aus Intima, Adventitia und variablen Mengen fibrohyalinen Gewebes zwischen diesen Schichten [8, 9] (Abb. 1).

Zerebrale Aneurysmen sind vorwiegend in der vorderen Zirkulation des Circulus arteriosus cerebri (75-87%) [1, 8, 10, 11] an den in Abbildung 2 [1] ersichtlichen Prädilektionsstellen lokalisiert.

Eine Klassifizierung zerebraler Aneurysmen erfolgt nach Morphologie in sakkuläre (82%), bläschenförmige (7%) und fusiforme (11%) Aneurysmen, [12] sowie nach der Größe in kleine (< 10mm), große ($\geq 10\text{mm} - \leq 25\text{mm}$) und Riesenaneurysmen ($> 25\text{mm}$) [12-14]. Die meisten Aneurysmen sind sakkulär und bis 10mm groß (63,2%) [14]. Zusätzlich kann eine Einteilung in breitbasige Aneurysmen mit $> 4\text{mm}$ Basisweite und einem Verhältnis der Weite von Aneurysmensack zu Basis < 2 sowie schmalbasige Aneurysmen ($< 4\text{mm}$, Verhältnis > 2) erfolgen [11, 15].



- 1: Adventitia
- 2: Tunica media
- 3: Membrana elastica interna
- 4: Tunica interna (Endothel) } Intima

Abb. 1:

Aufbau intrakranieller Arterien sowie Darstellung der Veränderungen im Gefäßwandaufbau durch Ausbildung eines Aneurysmas. Die Gefäßwand im Bereich des Aneurysmadoms besteht nur aus der Endothelschicht sowie Adventitia. Die Membrana elastica interna sowie Tunica media mit glatten Muskelzellen sind rudimentär an der Aneurysmabasis erhalten.

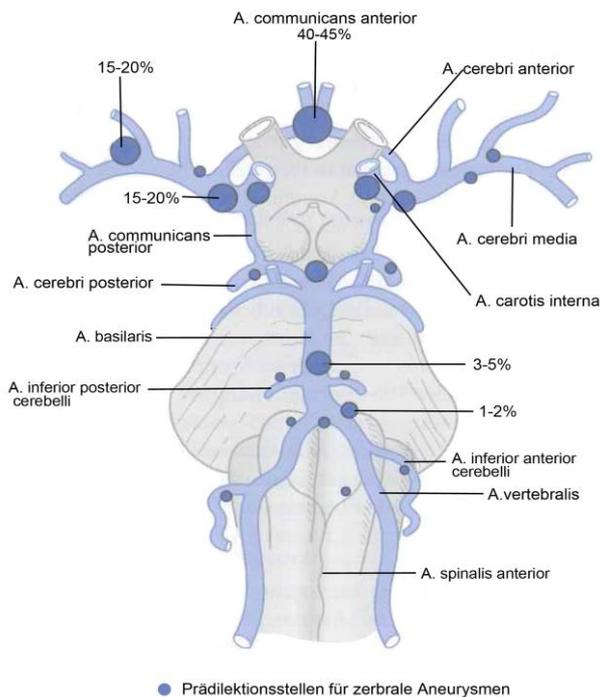


Abb. 2: Die modifizierte Abbildung 2 nach Poeck et al. [1] zeigt Prädilektionsstellen zerebraler Aneurysmen im Circulus arteriosus cerebri. 80-85% der Aneurysmen sind im anterioren Circulus arteriosus cerebri lokalisiert. Nur 15-20% aller zerebralen Aneurysmen finden sich im vertebrobasilären Kreislauf.

Anhand der Lokalisation am Trägergefäß werden Aneurysmen zudem in Seitenwand-, Bifurkationsaneurysmen und fusiforme Aneurysmen eingeteilt [16].

Die Inzidenz zerebraler Aneurysmen liegt laut Studien zwischen 7,8-10,5/100.000 Menschen/Jahr und die Prävalenz bei 2-5% [3, 17-20]. Das Durchschnittsalter der Patienten mit intrakraniellen Aneurysmen beträgt 50-60 Jahre [4, 8, 18], das Risiko ein Aneurysma zu entwickeln steigt mit dem Alter an. Frauen sind doppelt so häufig betroffen und 20-30% der Patienten weisen multiple Aneurysmen auf [3, 8].

50-80% der inzidentellen Aneurysmen verbleiben asymptomatisch, das durchschnittliche jährliche Rupturrisiko liegt bei 0,05-2% [1, 8, 21]. Die Ruptur-Inzidenz liegt bei 6-8/100.000 Menschen/Jahr in westlichen Ländern, ausgenommen Finnland und Japan [22], hier liegen die Inzidenzen deutlich höher. Grundsätzlich rupturieren Aneurysmen von > 10mm Größe (2,6-40%) und mit Lokalisation im vertebrobasilären Stromgebiet (14,5-50%) häufiger [4, 23].

Die Relevanz der zerebralen Aneurysmen liegt in den gravierenden Folgen einer Ruptur begründet, da diese i.d.R. zu einer arteriellen Blutung in den Subarachnoidalraum führt. Subarachnoidalblutungen (SAB) äußern sich klinisch in stärksten Kopfschmerzen („Vernichtungskopfschmerz“) sowie Nausea, Vomitus, Blutdruckfluktuation, Hyperhidrose, Meningismus, Vigilanzminderung [1, 8]. 10-12% der Patienten versterben vor Erstversorgung [4, 8], die Mortalität liegt insgesamt bei 45-60% [4, 17]. Bei 30% der Überlebenden bleiben moderate bis hochgradige Folgeschäden zurück. Nur 30% der Patienten erlangen eine Restitutio ad integrum. In Folge der SAB kann es zu Komplikationen wie Hydrozephalus (10-

35% [3]), Rezidivblutungen (20% innerhalb der ersten zwei Wochen post Initialblutung [1]), epileptischen Anfällen (25%) und ab dem 3. bis 14. Tag nach der SAB bei 30% der Patienten zu klinisch relevanten zerebralen Vasospasmen kommen. Letztere können zu einem verzögerten ischämischen neurologischen Defizit oder einem ischämischen Territorialinfarkt mit schweren neurologischen Ausfällen bis hin zum Tod führen [1, 3, 4, 24].

Die Entstehung zerebraler Aneurysmen ist multifaktoriell und es werden zahlreiche Ätiologien diskutiert. Eine familiäre Häufung (15%) [1] sowie Hypertonie, Arteriosklerose, Rauchen, Schwangerschaft, übermäßiger Alkoholkonsum und ethnische Zugehörigkeit erhöhen sowohl das Risiko der Entstehung zerebraler Aneurysmen, als auch des Wachstums eines bereits vorhandenen Aneurysmas [8, 18]. In der finnischen [18] und japanischen Population [9] liegen Inzidenz und Prävalenz genetisch bedingt höher als in anderen Ländern.

Des Weiteren sind bestimmte Krankheitsbilder mit der Entwicklung zerebraler Aneurysmen assoziiert, hierzu zählen das Marfan-Syndrom, Ehlers-Danlos-Syndrom Typ IV, fibromuskuläre Dysplasie, autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD), Neurofibromatose Typ I, Moyamoya, arteriovenöse Malformationen oder infektiöse Ursachen wie Syphilis [3, 4, 8, 18]. Partiiell treten diese Krankheiten auch im Tier auf, wie z.B. polycystic kidney disease (PKD) der Katze [25], die mit der ADPKD des Menschen verglichen werden kann oder die Dermatosparaxie bei Hund, Katze, Nerz, Schaf, Rind, Schwein, Pferd und Kaninchen, die mit dem Ehlers-Danlos-Syndrom des Menschen verglichen werden können [26].

Der derzeitige Goldstandard der Diagnostik zerebraler Aneurysmen ist die digitale Subtraktionsangiographie (DSA). Dabei werden zunächst nativ digitale Röntgenbilder erstellt, diese werden Maske genannt. Nach Applikation eines jodhaltigen Kontrastmittels wird eine Darstellung der Gefäße durch Subtraktion der Maske von den neuen kontrastierten Aufnahmen erstellt. Störende Artefakte wie Knochen oder Gewebe werden durch die Subtraktion im Wesentlichen eliminiert. Hierdurch ist eine räumlich und zeitlich hochauflösende Darstellung der zerebralen Gefäße möglich [27].

Eine Alternative stellt die Computertomographie-Angiographie (CTA) dar, die eine hohe Sensitivität (0,77-0,97) und Spezifität (0,87-1) für den Aneurysmanachweis besitzt [4]. Limitierender Faktor ist die Größe der Aneurysmen, Aneurysmen < 3 mm gelten als kritische Größe mit einer Sensitivität um 0,4-0,91 [4].

Eine weitere Methode ist die Magnetresonanztomographie-Angiographie (MRA), die eine ähnliche Sensitivität (0,69-0,99) und Spezifität (1) wie die CT aufweist. Auch hier sinkt die Sensitivität bei einer Größe < 3mm (0,38) [4].

Der Nachweis einer SAB erfolgt zumeist mittels Computertomographie (CT) des Schädels, die Wahrscheinlichkeit eines positiven Nachweises liegt hierbei innerhalb der ersten 24 Stunden bei 90-95%. Nach 5 Tagen beträgt die Sensitivität noch 70% und nimmt im Verlauf weiter ab [8]. Bei fehlendem Nachweis einer SAB in CT und/oder MRT, jedoch eindeutiger Symptomatik des Patienten ist eine Liquorpunktion indiziert. Eine Xanthochromie des Liquors kann in einem Zeitraum von 12 Stunden bis 2 Wochen nach Initialblutung nachgewiesen werden [8]. Bei Nachweis einer SAB wird i.d.R. eine ergänzende DSA zur Klärung der Blutungsursache durchgeführt.

Um eine Rezidivblutung zu vermeiden, zielen therapeutische Ansätze auf die Ausschaltung der Aneurysmen mit Rekonstruktion des Trägergefäßes. Die Therapie rupturierter Aneurysmen sollte aufgrund der innerhalb der ersten 24 Stunden erhöhten Wahrscheinlichkeit einer Rezidivblutung (4-20%) möglichst zeitnah erfolgen [8]. Dies ist chirurgisch sowie endovaskulär möglich.

Das Clipping ist die chirurgische Methode der Wahl. Nach Kraniotomie wird ein Gefäßclip zur Ligation des Aneurysmas auf der Aneurysmenbasis platziert [4, 17, 28] (Abb. 3).

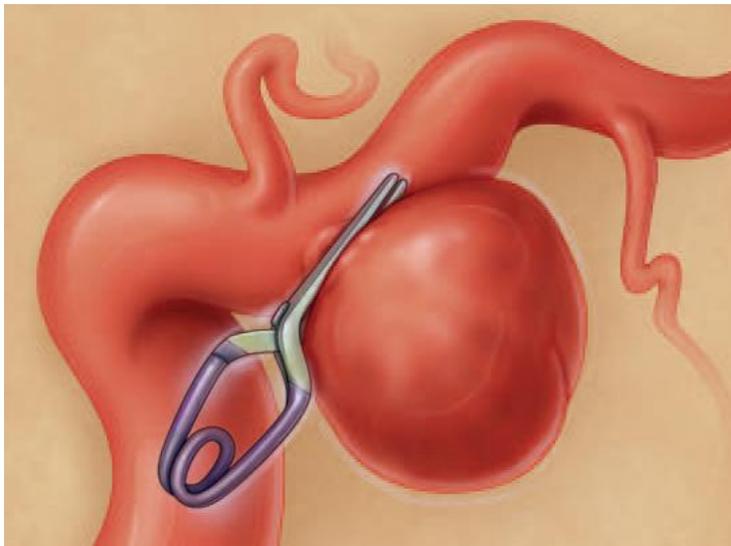


Abb. 3 :

Die modifizierte Abbildung 3 aus Brisman et al. [4] zeigt die chirurgische Methode des Clippings. Ein Gefäßclip wird auf die Basis des Aneurysmas gesetzt und das Aneurysma so aus der zerebralen Zirkulation ausgeschlossen.

Im Gegensatz dazu stehen die endovaskulären Therapieoptionen (z.B. Coiling, Stenting, und Flussmodulation). Hier wird i.d.R. transfemorale eine Schleuse in Seldinger-Technik in die Arterie eingebracht. Über diese Schleuse ist nun ein Zugang bis in den Circulus Willisii über Führungskatheter bzw. Mikrokatheter möglich (Abb. 4).

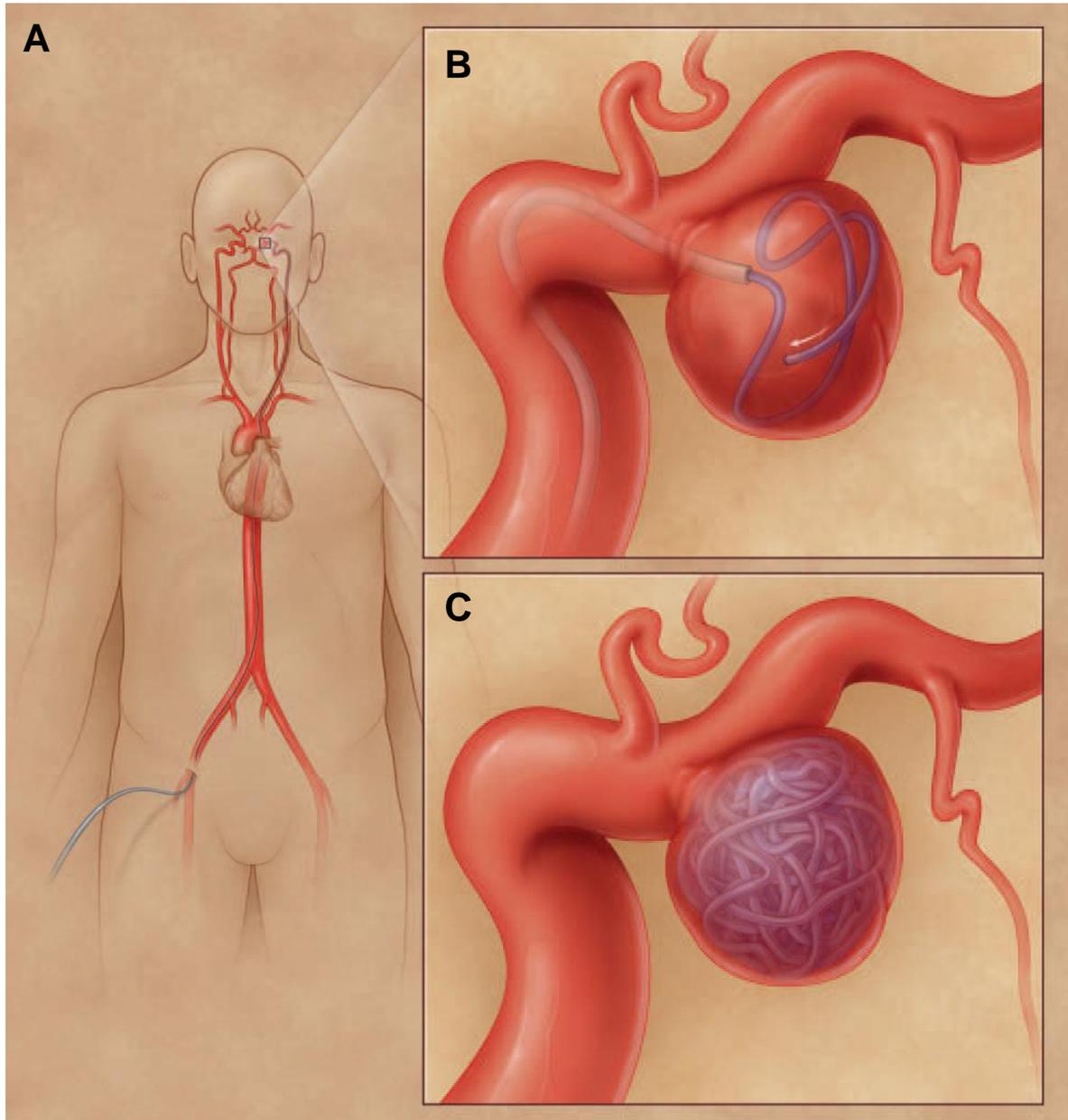


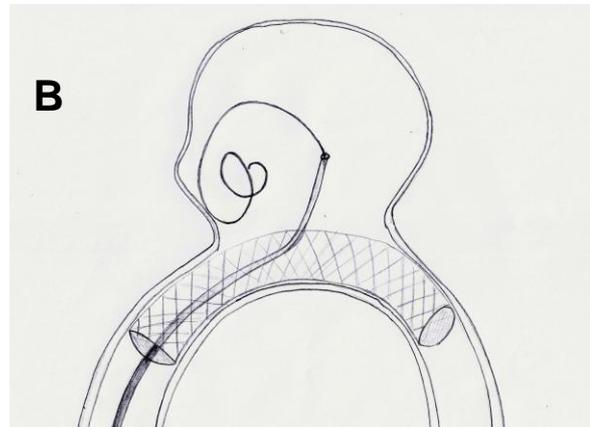
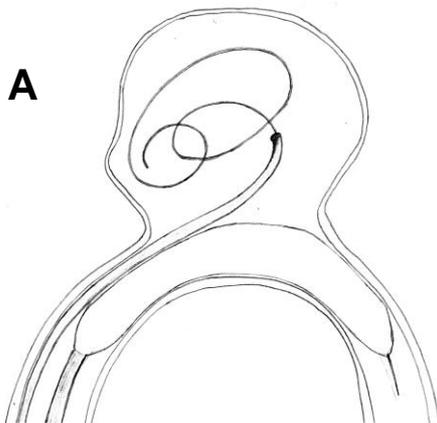
Abb. 4 :

Die Abbildung von Brisman et al. [4] zeigt die endovaskuläre Versorgung eines Aneurysmas an der Arteria communicans posterior. Panel A zeigt hierbei die mit Führungs- und Mikrokatheter zurückgelegte Strecke von der A. femoralis über die Aorta, die Arteria carotis sinistra bis in das Aneurysma. In Panel B ist der Prozess des Coilings dargestellt, Panel C zeigt hierbei das vollständig gecoilte Aneurysma.

Derzeitiger Gold-Standard in der Therapie ist das sog. Coiling, das in den 90er Jahren etabliert wurde [29, 30]. Bei dieser Methode werden röntgendichte Platinspiralen, sog. Coils mittels Mikrokatheter in das Aneurysma appliziert [30, 31] (Abb. 4). Aktuell verfügbare Coils sind kontrolliert ablösbar, um über eine mehrmalige Repositionierung eine annähernd vollständige Ausfüllung der Aneurysmen zu erzielen [32]. Besondere Konfigurationen wie Spiral-, Helix- oder 3-D-Coils [32, 33] sowie thrombogene Beschichtungen (Nylon-/Polyester-

Fasern) sollen die Thrombosierung und Okklusion der gecoilten Aneurysmen optimieren. Besonders weiche Coils sollten sich der Morphologie des Aneurysmas anpassen, bioaktive und Hydrogel-Coils fördern die Abheilung [32]. Coils werden je nach Morphologie des Aneurysmas alleine, Ballon- oder Stent-assistiert appliziert.

Beim ballonassistierten Coiling (Abb. 5 A) wird ein nicht ablösbarer Ballon temporär über der Aneurysmenbasis inflatiert. Hierdurch wird eine Applikation von Coils in das Aneurysma ermöglicht, ohne das Teile der Coil in das Trägergefäß hineinragen, was zu thrombembolischen Ereignissen oder Gefäßverschlüssen führen kann [20]. Zum Schutz des Hirngewebes vor ischämischen Infarkten wird der Ballon i.d.R. während des Embolisationsvorganges mehrfach deflatiert, um die Blutzirkulation und Versorgung des Hirngewebes zu ermöglichen. Nach vollständigem Coiling wird der Ballon endgültig deflatiert



und entfernt.

Eine weitere unterstützende Maßnahme bzw. Alternative zum Coiling stellt das Mitte der 90er Jahre etablierte Stenting dar (Abb. 5 B) [34]. Initial werden hierfür relativ unflexible,

chnung ist in A das ballonassistierte Coiling dargestellt. Ein er Aneurysmabasis positioniert und inflatiert. Durch einen gejaillten atinspiralen, die sich am Ballon abstützen, in das Aneurysma

assistierte Coiling dargestellt. Ein Stent wird über der Aneurysmabasis den entweder wie hier gezeigt durch die Stentmaschen in den icht oder über einen gejaillten Mikrokatheter.

die allerdings schlecht zu positionieren äit nach distal vorgeführt werden können. de intrakranielle Stents entwickelt, die werden können. Derzeit werden rbare closed-cell Stents eingesetzt (Abb.

er [34].

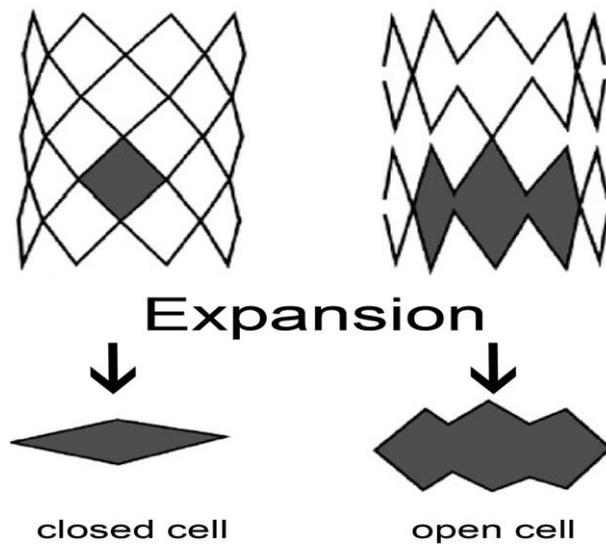


Abb. 6:
Die Abbildung 6 modifiziert nach Peters et al. 2009 [3] zeigt das Prinzip der open cell bzw. closed cell Technik.
Der Vorteil des closed cell Designs derzeit verwendeter Stents liegt darin, dass bei Expansion die Stentmaschen stabil in der Form und Größe bleiben im Gegensatz zum open cell Design. Hierdurch wird eine gute Steuerung des Stents ermöglicht sowie eine Retraktion und Repositionierung.

Die Platzierung eines einzigen Stents über der Aneurysmabasis reicht jedoch i.d.R. nicht zur Bildung eines stabilen Thrombus aus [4]. Aus diesem Grund werden Stent-assistiert zusätzlich Coils eingebracht (Stent-assistiertes Coiling) (Abb. 5 B). Dabei wird ein Stent über der Aneurysmenbasis platziert und durch die Stentmaschen mittels eines Mikrokatheters Coils in den Aneurysmadom eingebracht. Die Stentmaschen verhindern dabei die Protusion von Coils in das Trägergefäß. Vorteil dieser Technik ist die fehlende Ischämie-Zeit, die beim ballonassistierten Coiling durch Inflation des Ballons auftritt. Nach Embolisation des Aneurysmas wird der Stent falls möglich entfernt oder eben in Position belassen [20]. Alternativ werden Stents in überlappender Technik platziert, was durch die überlappenden Stentmaschen zu einer Flussmodulation führt und den ersten Schritt zur Entwicklung eines dritten großen Behandlungszweiges, des Konzepts der Flussmodulation durch sog. Flow Diverting Stents (FDS) darstellt [35].

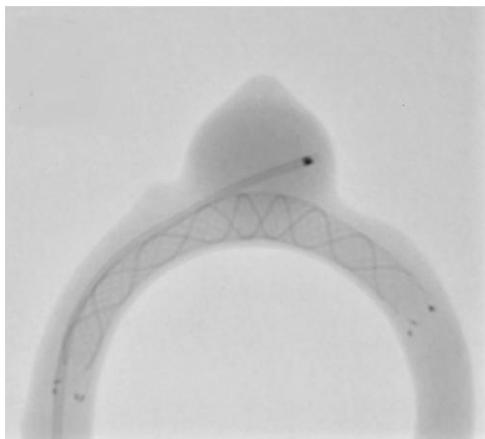


Abb.7:
Abbildung 7 zeigt ein Aneurysmamodelle aus Silikon während einer DSA (einzelne Röntgenaufnahme). Ein Flow Diverting Stent (FDS) wurde über der Aneurysmabasis freigesetzt. Im Aneurysmadom liegt ein gejaillter Mikrokatheter.

FDS sind niedrig-poröse Stents mit großer Metalloberfläche und initiieren eine Reduktion der

Einflussgeschwindigkeit in das Aneurysma [29, 34]. Bei einer 70%igen Porosität sind die Maschen einerseits eng genug um eine Modulation der Hämodynamik zu bewirken, andererseits permeabel genug um kleine abgehende Gefäßäste offen zu halten [36, 37].

Flussmodulierende Stents funktionieren nach zwei Prinzipien [20]:

- a) **Blutflussmodulation:** Mit Positionierung eines FDS über der Aneurysmenbasis werden sowohl Einstrom in das Aneurysma als auch der Ausstrom aus dem Aneurysma in das Trägergefäß sowie der turbulente intraaneurysmale Blutfluss und die einwirkenden Scherkräfte reduziert. Konsekutiv ist die Verweildauer des Blutes im Aneurysmasack verlängert, was optimalerweise im Verlauf über Stase des Blutes zu einer raschen oder schrittweisen Thrombosierung des Aneurysmas führt.
- b) **Remodellierung des Trägergefäßbettes und Stimulation der Neoendothelialisierung** über der Aneurysmabasis.

Der erste FDS wird 2006 angewendet und stellt eine der jüngsten Therapieinnovationen dar [34]. Derzeit werden FDS verwendet, die bei Freisetzung des Stents eine Verdichtung bestimmter Stent-Zonen ermöglichen. Forschungen zur Hämodynamik zerebraler Aneurysmen zeigen, dass die Blutflussmuster in verschiedene Zonen eingeteilt werden können. Die Einstromzone, die zumeist im distalen Bereich der Aneurysmenbasis liegt, eine Ausstromzone im proximalen Basisbereich sowie ein zentraler Vortex bis hin zu mehreren Vortices mit teils komplexen Flussmustern im Aneurysmadom [16, 37]. Bei hoher Maschendichte im distalen Basisbereich wird der Bluteinstrom in das Aneurysma verlangsamt [37].

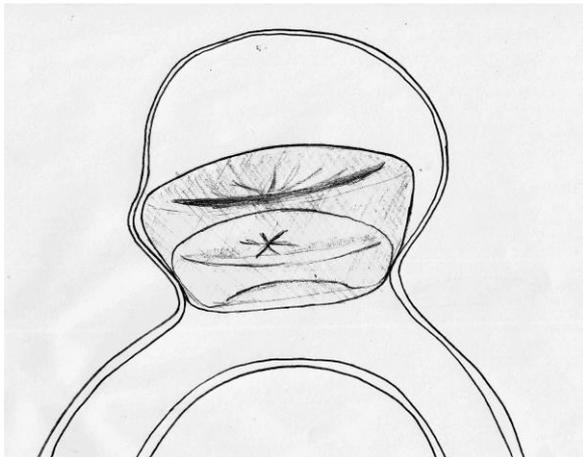


Abb. 8:
In der schematischen Zeichnung ist ein Flow disruptor in seiner Position im Bereich der Aneurysmabasis und des Aneurysmadomes abgebildet.

Weitere Möglichkeiten zur Aneurysma-Okklusion sind das Einbringen eines intraaneurysmalen flussmodulierenden Korbes (Flow Disrupter) (Abb. 7) oder die Embolisation mit Flüssigklebstoff. Das feinmaschige Metallgewebe eines Flow Disrupters

formt einen Korb, der im Aneurysmasack abgelöst wird. Der Disrupter soll den Einstrom in das Aneurysma vollständig unterbinden [20]. Onyx hingegen ist ein biokompatibles nonadhäsives flüssiges Embolisat aus einem Ethylen-Vinyl-Alkohol Copolymer, das bei Kontakt mit Blut innerhalb weniger Minuten aushärtet [32]. Im CAMEO (Cerebral Aneurysm Multicenter European Onyx) trial wurde ein Ballon über der Aneurysmenbasis platziert und das so überdeckte Aneurysma mit Onyx embolisiert [38].

Trotz der vorgestellten Techniken bleibt die Therapie zerebraler Aneurysmen aufgrund hoher Rezidivraten (14,5-39%) schwierig, dies ist vor allem in breitbasigen und großen Aneurysmen der Fall [4, 14, 28, 39, 40]. Daher wird kontinuierlich nach neuen Möglichkeiten zur Optimierung der Aneurysmathherapie geforscht.

Im Gegensatz zur Humanmedizin existieren kaum Daten über zerebrale Aneurysmen im Haussäugetier. Bertolini et al. (2013) berichten über ein inzidentelles zerebrales Aneurysma an der Bifurkation der Arteria cerebri media (MCA) in einem Nova Scotia Duck Tolling Retriever [19]. Stehbens (1963) obduziert einen Schimpansen und findet 8 zerebrale Aneurysmen [41]. Mc Grath (1960) weist in seinem Buch auf einen Hund mit einer Blutung im linken parietalen Lobus hin, die er mit einem rupturierten Aneurysma assoziiert [42]. Somit ist diese Erkrankung für Haussäugetiere kaum als klinisch relevant anzusehen.

Allerdings ist zu bedenken, dass großangelegte Studien, die zu einer exakten Aussage bezüglich der Inzidenz intrakranieller Aneurysmen bei bestimmten Tierspezies führen könnten, fehlen. Betrachtet man die arterielle Gefäßversorgung der Haussäugetiere global, stellt sich eine andere Situation dar. Es wird gehäuft von Aneurysmen der A. mesenterica des Rindes berichtet [43, 44]. Im Pferd wird einerseits von infektiös bedingten Aneurysmen der Umbilikalarterie berichtet [45], als auch von parasitär (*Strongylus vulgaris*) bedingten Aneurysmen der A. mesenterica cranialis oder A. coeliaca [46, 47], mykotischen Aneurysmen der Aorta [48] und idiopathischen Aortenaneurysmen [49]. Bei Hunden finden sich parasitär bedingte Aorten-Aneurysmen (*Dirofilaria immitis* oder *Spirocerca lupi*) [50-53], Aneurysmen der Pfortader [54], idiopathische oder stenotisch bedingte sekundäre Aortenaneurysmen [50, 55, 56].

Mit Blick auf die humanmedizinische Forschung sind v.a. Aneurysmamodelle im Tier zur Erprobung neuer Methoden bzw. zum Training von therapeutischen Techniken relevant [57, 58]. In der Forschung werden derzeit verschiedene Tiermodelle zur Evaluation von Pathogenese, Hämodynamik sowie innovativen Therapieansätzen und zur präklinischen Testung neuer Therapeutika verwendet. Den größten Teil (90%) der Tiermodelle machen Mäuse, Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen aus. Aber auch Hunde, Schweine und Affen werden als Tiermodell genutzt [58].

Ratten- oder Mausmodelle werden vor allem für Fragestellung bezüglich der Pathogenese und Ätiologie von Aneurysmen [57, 59] sowie für die Erforschung von SAB-assoziierten Vasospasmen eingesetzt [60, 61]. Kaninchen, Schwein und Hund werden vor allem für Langzeitversuche und zur Testung neuer Therapeutika herangezogen [57]. Grundsätzlich wird zwischen chirurgisch und enzymatisch erzeugten Aneurysmen sowie endovaskuläre generierten Aneurysmamodellen unterschieden.

In chirurgischen Modellen werden venöse Gefäß-Grafts in die A. carotis communis mit verschiedenen Techniken eingesetzt [58]. Hier sind vor allem der Hund und das Schwein aufgrund der ausreichend großen Gefäßdiameter, verlässlicher Anästhesie und bezogen auf das Schwein, der dem Menschen ähnlichen Physiologie und Blutgerinnung von Bedeutung [57, 62, 63].

Die Verwendung von Elastase ist bisher auf das Kaninchen begrenzt, eine Ausnahme stellt das Rattenmodell nach Anidjar und Mitarbeitern dar [31, 57, 64-67]. Die Elastase baut das Elastin in der Membrana elastica interna und der Tunica media ab. Durch hämodynamische Prozesse kommt es im weiteren Verlauf zur Ausbildung einer aneurysmatischen Dilatation der betroffenen Gefäßwand [68, 69]. Ebenfalls Verwendung findet das Enzym Papain, das durch seine Esterase-Aktivität Elastin und Kollagen destruiert [58].

In einem rein endovaskulären Tiermodell ohne Enzymwirkung applizierten Mühlenbruch et al. ein Gefäßverschlussystem (Amplatzer), u.a. in die A. carotis externa. Der erzeugte Gefäßstumpf simuliert ein breitbasiges Aneurysma [70]. Andere Arbeitsgruppen erzeugen Aortenaneurysmen ebenfalls rein endovaskulär durch Applikation eines Palmaz-Stents [71-73].

Das ideale Modell zerebraler Aneurysmen sollte möglichst zu keinen verfahrensbedingten Folgeschäden an den Gefäßen führen, analoge Scherkräfte, Hämodynamik, Gewebsreaktionen, homologe Dimensionen sowie longitudinale Perfusion der generierten Aneurysmen zeigen. Keins der bestehenden Modelle weist alle Merkmale auf. Das Modell muss derzeit entsprechend der jeweiligen Fragestellung passend ausgewählt werden [57].

Zusammenfassend ist somit festzustellen, dass weiterhin großer Forschungsbedarf sowohl in Bezug auf die Optimierung von in vivo Modellen, als auch in der Therapie der zerebralen Aneurysmen besteht.

II. Publikation 1:

„Feasibility, Safety, and Efficacy of Flow-diverting Stent-assisted
Microsphere Embolization of Fusiform and Sidewall Aneurysms“

Andrea Nonn, DVM*, Stefanie Kirschner, DVM‡, Giovanna Figueiredo, MD*, Martin Kramer, DVM§, Omid Nikoubashman, MD*, Rastislav Pjontek, MD*, Martin Wiesmann, MD*, Marc A. Brockmann, MD*‡

* University Hospital of the RWTH Aachen, Department of Diagnostic and Interventional Neuroradiology, Aachen, Germany

‡ University of Heidelberg, Medical Faculty Mannheim, Department of Neuroradiology, Mannheim, Germany

§ Department of Veterinary Clinical Sciences, Small Animal Clinic, Justus-Liebig-University, Giessen, Germany

Received, October 10, 2014. Accepted, January 8, 2015. Published Online, February 14, 2015

Feasibility, Safety, and Efficacy of Flow-Diverting Stent-Assisted Microsphere Embolization of Fusiform and Sidewall Aneurysms

Background: Treatment of wide-necked internal carotid artery aneurysms is frequently associated with incomplete occlusion and high recurrence rates. Furthermore, platinum coils cause strong beam-hardening artifacts, hampering subsequent image analyses.

Objective: To assess the feasibility, safety, and efficacy of flow-diverting, stent-assisted microsphere embolization of fusiform and sidewall aneurysms in vitro and in vivo.

Methods: Using a recirculating pulsatile in vitro flow model, 5 different aneurysm geometries (inner/outer curve, narrow/wide neck, and fusiform) were treated (each n=1) by flow-diverting stent (FDS) implantation and subsequent embolization through a jailed microcatheter using calibrated microspheres (500-900 μ m) larger than the pores of the FDS mesh. Treatment effects were analyzed angiographically and by micro computed tomography. The fluid of the in vitro model was filtered to ensure that no microspheres evaded the aneurysm. The experiment was repeated once in vivo.

Results: In vitro, all 5 aneurysms were safely and completely occluded by FDS-assisted microsphere embolization. Virtually complete aneurysm occlusion was confirmed by angiography and micro computed tomography. No microspheres escaped into the circulation. The experiment was successfully repeated in 1 pig with a sidewall aneurysm generated by vessel occlusion. An embolic protection system placed distally of the FDS in vitro and in vivo (each n=1) contained no microspheres after the embolization. Thus, no microspheres were lost in the circulation, and the use of an embolic protection system seems feasible to provide additional safety.

Conclusion: FDS-assisted microsphere embolization of fusiform and sidewall aneurysms is feasible and yields virtually complete aneurysm occlusion while avoiding coil-associated beam-hardening artifacts.

Key Words: Aneurysm, Beads, Embolization, Flow-diverting stent, Microspheres

III. Publikation 2:

"Implantation of Pipeline Flow-Diverting Stents Reduces Aneurysm Inflow Without Relevantly Affecting Static Intra-Aneurysmal Pressure."

Hans U. Kerl, MD*, Hanne Boll, DVM* , Teresa Fiebig, DVM*, Giovanna Figueiredo, MD*, Alex Förster, MD*, Ingo S. Nölte, MD*, **Andrea Nonn**, DVM‡, Christoph Groden, MD*, Marc A. Brockmann, MD*‡

*University of Heidelberg, Medical Faculty Mannheim, Department of Neuroradiology, Mannheim, Germany;

‡University Hospital RWTH Aachen, Department of Diagnostic and Interventional Neuroradiology, Aachen, Germany

Received, February 7, 2013. Accepted, November 12, 2013. Neurosurgery, 2014. **74**(3): p. 321-334.

Implantation of Pipeline Flow-Diverting Stents Reduces Aneurysm Inflow Without Relevantly Affecting Static Intra-aneurysmal Pressure

Background: Flow-diverting stent (FDS) implantation is an endovascular treatment option for intracranial aneurysms. However, little is known about the hemodynamic effects.

Objective: To assess the effect of stent compression on FDS porosity, to evaluate the influence of single and overlapping implantation of FDS on intra-aneurysmal flow profiles, and to correlate stent porosity with changes in static mean intra-aneurysmal pressure.

Methods: Intra-aneurysmal time-density curves were recorded in a pulsatile in vitro flow model before and after implantation of FDSs (Pipeline Embolization Device; ev3) in 7 different types of aneurysm models. Reductions in the maximum contrast inflow and time to maximum intra-aneurysmal contrast were calculated. Micro-computed tomography was performed, and compression-related FDS porosity was measured. The influence of FDS placement on mean static intra-aneurysmal pressure was measured.

Results: FDS compression resulted in an almost linear reduction in stent porosity. Stent porosity (struts per 1 mm) correlated significantly with the reduction of aneurysm contrast inflow ($R^2 = 0.81$, $P < .001$) and delay until maximum contrast ($R^2 = 0.34$, $P = .001$). Circulating intra-aneurysmal high-velocity flow was terminated in all sidewall models after implantation of a single stent. Superimposition of 2 stents reduced maximum intra-aneurysmal contrast by $69.1 \pm 3.1\%$ (mean \pm SD) in narrow-necked sidewall aneurysm models, whereas no substantial reduction in maximum intra-aneurysmal contrast was observed in wide-necked sidewall aneurysm models. Intra-aneurysmal mean static pressure did not correlate with FDS porosity or number of implanted stents.

Conclusion: Implantation of FDS effectively reduces aneurysm inflow in a porosity-dependent way without relevantly affecting static mean intra-aneurysmal pressure.

Abbreviations: FDS, flow-diverting stent; MAP, mean arterial pressure; PED, Pipeline Embolization Device

IV. Übergreifende Diskussion

Therapie

Relevante Faktoren für Größenprogredienz und Ruptur zerebraler Aneurysmen sind unter anderem Hämodynamik und Scherkräfte (wall shear stress (WSS)). Der WSS variiert physiologisch an Bifurkationen und Gefäßkurvaturen, an welchen turbulente Strömungen mit lokaler Erhöhung des WSS entstehen. Rupturierte Aneurysmen weisen ein turbulentes Strömungsmuster auf, d.h. kleine Einstromjets, multiple zentrale Vortices und ein Anprall (impingement) des Jets im Bereich des Aneurysmadomes [16]. Bei einer physiologischen Durchblutung, Strömungsverhältnissen und WSS wird im Endothel die vasoaktive Substanz Stickstoffmonoxid (NO) ausgeschüttet [9]. NO reguliert den Blutdruck über die Relaxation der glatten Muskelzellen in der Tunica media (Vasodilatation), hemmt die Leukozytenadhäsion sowie Thrombozytenaggregation und unterdrückt die Zellteilung glatter Gefäßmuskelzellen [74]. Nach Sforza et al. (2009) existieren zwei Hypothesen zu Wachstum und Ruptur von Aneurysmen [9]:

1. Die high-flow Theorie:

Der WSS ist erhöht und stimuliert die Endothelzellen zur gesteigerten Expression von NO mit konsekutiv reduziertem Gefäßwandtonus durch Relaxation der glatten Muskelzellen/Myozyten in der Tunica media. Bei gleichbleibendem Druck und Perfusion kommt es zu einer Apoptose der glatten Muskelzellen sowie zu Remodellierungsprozessen mit potentieller Degeneration der Muskelzellen. Die einwirkenden Kräfte (Blutdruck/WSS/impingement) dilatieren die Gefäßwand. Dies resultiert in abnormalen Flussprofilen, welche ein weiteres Wachstum der Aneurysmen durch Elongation der Kollagen- und Elastinfasern der Tunica media/ Adventitia bedingen. Durch diese Veränderung wird zudem eine zunehmende Rigidität der Gefäßwand bedingt. Im Verlauf wird ein Zeitpunkt erreicht, an dem die Wand den physiologisch einwirkenden Kräften nicht mehr standhält und rupturiert.

2. Die low-flow Theorie:

Langsame Einstromjets mit lokaler Stagnation des Blutflusses hemmen die physiologische flussabhängige Expression von NO, wodurch eine Schädigung des Endothels initiiert wird. Konsekutiv kommt es zur Fibrinbildung, Adhäsion und Infiltration der Gefäßwand mit Leukozyten sowie zur Aggregation von Erythrozyten und Thrombozyten. Durch diese Inflammationsreaktionen tritt eine lokale Degeneration der Gefäßwand verbunden mit einer verminderten Resistenz gegenüber den physiologischen Druckkräften und WSS auf. Die Gefäßwand dilatiert

zunehmend bei gleichzeitig abnehmender Wandstärke. Im Verlauf kann die dünnere Gefäßwand den physiologischen Kräften nicht mehr standhalten und reißt ein.

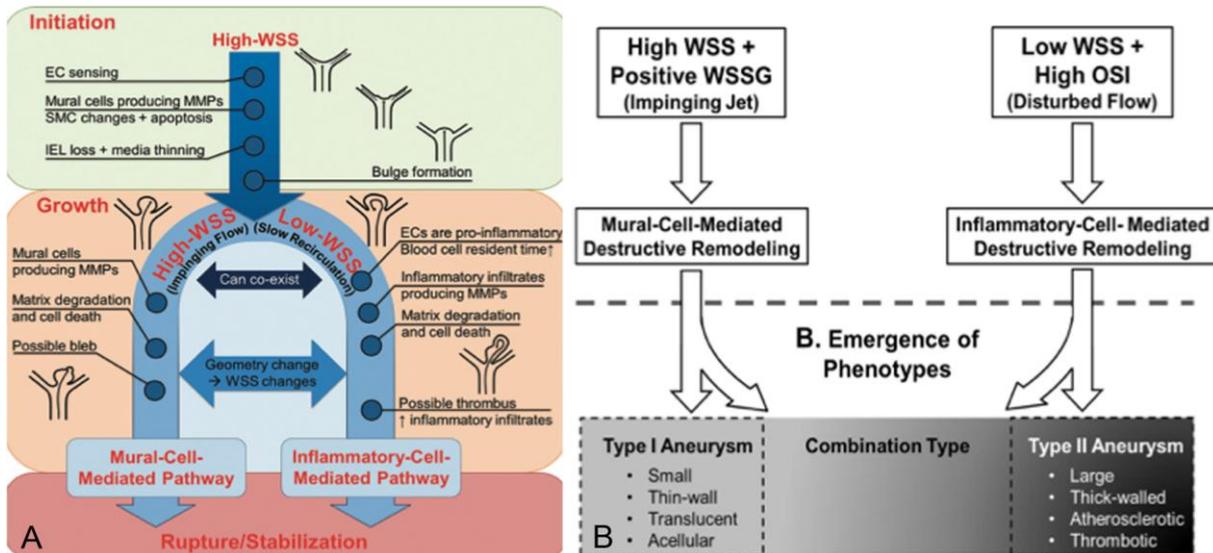


Abb. 9: Die Abbildung von Meng et al. 2013 [2] zeigt in A den Einfluss des WSS auf die Initiierung bzw. Wachstum/Ruptur eines Aneurysmas. In Panel B sind beide Hypothesen und deren Auswirkungen auf ein Aneurysma in Abhängigkeit des Aneurysmatyps dargestellt.

Nach Meng et al. (2013), die beide Theorien kombinierten, ist entweder die high-flow oder low-flow Theorie in Abhängigkeit von Morphologie bzw. Aneurysmatyp zutreffend [2]. Bisweilen initiiert ein hoher WSS (high-flow Theorie) die Bildung von Aneurysmen, das weitere Wachstum erfolgt jedoch entsprechend der low-flow Theorie (Abb. 8).

Klinisch wird das Rupturrisiko sowie die Therapieindikation unter anderem anhand der Größe, Morphologie, Lokalisation und des Wachstums zerebraler Aneurysmen beurteilt. Aneurysmen von >10mm Größe mit Lokalisation im hinteren Stromgebiet (A. basilaris/A. communicans posterior) zeigen ein erhöhtes Rupturrisiko [1, 4, 8, 21]. Breitbasige, große sowie Riesenaneurysmen zeigen nicht nur eine erhöhte Rupturneigung, sondern auch hohe Rezidivraten von 14,5-39% [4, 14, 28, 39, 40] und die Therapie kann sich als schwierig erweisen.

Das chirurgische Clipping mit vollständigen Okklusionsraten von 93,2%-95,1% [4, 75, 76] wird vorwiegend in Aneurysmen der vorderen Gefäßzirkulation und in Abhängigkeit von der Morphologie angewendet. Die akute Mortalitäts- und Morbiditätsrate ist mit 18,5% im Vergleich zum Coiling mit 10,6% [30] deutlich höher. Auch der „International Subarachnoid Aneurysm Trial“ (ISAT) beweist, dass endovaskuläre Methoden (Coiling) der chirurgischen Therapieoption (Clipping) bei bereits rupturierten Aneurysmen vorzuziehen sind. In ISAT liegt

die Morbiditäts- und Mortalitätsrate für das Clipping rupturierter Aneurysmen bei 30,6% gegenüber dem Coiling mit 23,7% [22], und auch langfristig haben Patienten nach endovaskulärer Therapie ein besseres Outcome als nach Clipping [77].

Etwa 90% aller Patienten mit Aneurysmen, die für ein Coiling geeignet sind, können erfolgreich therapiert werden [78]. Mittels Coiling können im Gegensatz zum Clipping Aneurysmen in der vertebrobasilären Zirkulation mit geringerem Risiko erreicht werden, allerdings liegt die Rezidivrate insgesamt bei 15-39% [4, 28, 36, 39]. Breitbasige und große Aneurysmen zeigen eine deutlich höhere Wahrscheinlichkeit für Rezidive (20% in breitbasigen, 35,5% in großen, 59,1% in Riesenaneurysmen) und geringere Okklusionsraten zwischen 41,2-40,4% [14, 78]. Die Rate der Aneurysmen mit vollständiger Okklusion optimiert sich im Laufe der Nachsorgezeit von 87,6% auf bis zu 95% [28, 79]. Der Füllgrad (packing density = Verhältnis eingebrachter Coils zu Volumen des Aneurysmas [80]), der für eine stabile Okklusion erreicht werden sollte, liegt in der Regel zwischen 24-30% [39, 80]. Mit einem Coiling assoziierte drei Probleme sind:

- a) Die Coil-Enkompaktierung ist eine Verdichtung der Coils aufgrund der Kontraktion des Aneurysma-Narbengewebes und ermöglicht ein Rezidiv [79].
- b) Die Protusion, d.h. das Hineinragen einzelner Platinspiralen in das Trägergefäß, vor allem in breitbasigen Aneurysmen [17, 81] kann thrombembolische Ereignisse (4,3%) [33] oder eine Stenose bis zur vollständigen Okklusion des Trägergefäßes verursachen.
- c) Nach Stent-assistiertem Coiling zeigen sich in 17-31% eine residuale Füllung der Aneurysmen [82, 83], hohe Rezidivraten mit 7,4-13,2% [20, 33] oder Stent-assoziierte Komplikationen wie in-stent Stenosen (3-6%) [33, 82, 83] und thrombembolische Ereignisse (10%) [20].

Eine weitere therapeutische Option ist die Flussmodulation durch FDS, die u.a. in für das alleinige Coiling ungeeigneten Aneurysmen angewendet werden kann. Ein direkter Vergleich zwischen endovaskulärem Coiling und FDS-Therapie sollte aus diesem Grund nicht erfolgen, sondern ein Vergleich mit anderen Alternativmethoden wie ballongestütztem Coiling, Clipping oder alternativen Füllmaterialien wie Onyx [78].

Oft werden FDS ohne zusätzliche Embolisate angewendet (78-86%), additive Coils werden nur in 14-21% der Fälle durch einen gejalten, d.h. vor Freisetzung des FDS im Aneurysma platzierter Mikrokatheter appliziert [78]. Eine erfolgreiche technische Durchführung wird in 97-99% der Fälle erreicht [78]. Die resultierenden Okklusionsraten liegen zwischen 73,6-95%

[12, 20, 78, 84, 85]. Inzwischen kann so eine hohe Anzahl von früher nicht behandelbaren Aneurysmen erfolgreich versorgt werden. Allerdings zeigt auch das Prinzip der Flussmodulation Probleme auf:

- a) Eine Okklusion erfolgt oft schrittweise über Tage bis Wochen, somit ist die Aneurysmawand bis zur stabilen Okklusion weiter dem arteriellen Blutdruck und physiologischen Abbau- und Umbauprozessen ausgeliefert [86].
- b) Durch das engporige Maschenwerk des applizierten FDS ist der Zugang ins Aneurysma blockiert, d.h. eine erneute Sondierung der Aneurysmen mittels eines Mikrokatheters ist in der Regel nicht möglich.
- c) Die Maschen sollten ausreichend weit sein, um einen Fluss in abzweigende Gefäßäste zu erlauben. Ischämische Zwischenfälle, die unter anderem durch einen Verschluss abzweigender Gefäße entstehen, werden in 6-17,8% der Fälle beschrieben [28, 34].
- d) Verzögerte Rupturen treten in 1-4,7% [12, 20] der Fälle, sowie in-Stent Stenosen in 7,1% [34] der Fälle auf.

Vier von fünf Patienten versterben dabei nach einer verzögerten Ruptur [87] eines eigentlich effektiv mittels FDS behandelten Aneurysmas. Zur Rupturursache wurden verschiedene Hypothesen aufgestellt. Zum einen kann der Blutstrom aufgrund einer fehlerhaften Konfiguration des FDS vermehrt in das Aneurysma anstelle in das Trägergefäß umgeleitet werden. Die Arbeitsgruppe von Dorn et al. (2011) bestätigt in vergleichenden in-vitro Untersuchung von Stents und FDS, dass es bei einer Verdichtung der FDS Maschen im distalen Bereich der Aneurysmenbasis und gleichzeitiger größerer Maschenweite im proximalen Basisbereich (Ausflusszone) zu einer erhöhten Flussgeschwindigkeit im Vergleich zum unbehandelten Aneurysma kommt [37]. Erhöhte Einstromgeschwindigkeiten gehen jedoch mit einer Erhöhung des WSS einher [88], womit es der high-flow Theorie nach zu Rupturen kommen könnte. Grundsätzlich führt der Einsatz von FDS jedoch zu einer Reduktion der Einstromgeschwindigkeit wie in Dorn et al. und in Publikation 2 (siehe Seite 17) gezeigt werden konnte [37, 89]. Des Weiteren kann in Publikation 2 eine Tendenz zur stärkeren Flussmodulation durch Verringerung der Maschenweite sowohl durch überlappende Platzierung mehrerer FDS als auch durch Kompression der FDS nachgewiesen werden. Eine graduelle Kompression führt zur beinahe linearen Reduktion der Maschenweite [89].

Eine weitere Hypothese besagt, dass der entstandene Thrombus im Aneurysmasack durch gesteigerte inflammatorische/proteolytische Prozesse lysiert wird [87, 90]. Turowski et al. (2011) berichten von einem Fall verzögerter Ruptur nach Einsatz eines FDS und vermuteten aufgrund gemessener Dichtewerte in CT-Bildern die Bildung eines unorganisierten, roten Thrombus [90]. Rote Thromben sind instabiler als organisierte Thromben und weisen eine höherer Aktivität lytischer Enzyme auf, die die Wand der Aneurysmen zusätzlich schwächen könnten.

Eine andere Hypothese ist, dass eine lokale Steigerung des intraaneurysmalen Druckes durch die Platzierung des FDS verursacht wird und für die Ruptur verantwortlich ist [86]. Es konnte jedoch keine Erhöhung des statischen intraaneurysmalen Druckes sowohl von Larrabide et al [91] als auch in Publikation 1 und 2 festgestellt werden. Insgesamt treten zu 5,6-14,1% FDS-assoziierte Komplikationen auf [12, 20, 28, 36, 78, 84] und die Mortalitätsrate liegt zwischen 0,5-5% [12, 13, 34, 84].

Zusammengefasst sind die Bedenken bei der Therapie mittels FDS vor allem Okklusion abzweigender Gefäße, Stenosen der Trägergefäße durch unvollständige Entfaltung des FDS und verzögerte Aneurysmarupturen [20, 78, 84].

Keines der derzeit verfügbaren Therapieverfahren ist uneingeschränkt für jeden Aneurysmatyp geeignet und es sind weitere Forschung und Entwicklung auf diesem Gebiet notwendig. Aus diesem Grund sind innovative Ansätze bzw. die Optimierung bestehender Techniken wie die Verwendung von Stents mit Formgedächtnis in Verbindung mit einem Polymerschaum, Hydrogel als Embolisatmaterial [92, 93] oder wie in Publikation 1 der Einsatz eines FDS in Verbindung mit kalibrierten Mikrosphären sinnvoll. Aufgrund des größeren Durchmessers der Mikrosphären im Vergleich zur Größe der FDS-Maschen ist die Durchführung sicher möglich. Die Mikrosphären, bestehend aus einem Polyvinylalkohol (PVA) oder Hydrogelkern, ermöglichen eine quasi artefaktfreie Bildgebung verglichen mit Platinspiralen [94]. Das Risiko der Technik liegt in einem potentiellen Verlust von Mikrosphären in die zerebrale Zirkulation mit resultierender Okklusion distaler Gefäßäste und zerebralen Infarkten.

In vivo Aneurysmamodell

In den letzten Jahren hat die Förderung und Entwicklung von Alternativmethoden zu Tierversuchen stark zugenommen. Dies spiegelt sich auch in den Versuchstierzahlen des Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL) 2013 wieder, die eine Reduktion der Anzahl der verwendeten Tiere insbesondere bei den Mäusen, Ratten, Kaninchen, Hunden, Katzen, Schweinen und Vögeln im Vergleich zum Vorjahr zeigen.

Trotzdem kann in der Forschung für bestimmte Fragestellungen nicht auf Tierversuche verzichtet werden. Zum Einen existiert derzeit kein Modell, das die komplexen biophysiologicalen Prozesse eines lebenden Organismus und deren Auswirkungen nachbilden kann, zum anderen müssen neue Behandlungsmethoden, Medikamente und Medizinprodukte vor dem klinischen Einsatz tierexperimentell auf unerwünschte Wirkungen, Toxizität etc. überprüft werden bzw. CE zertifiziert werden [95-97]. Derzeit werden vor allem das Kaninchen Elastase-Modell und das chirurgische oder endovaskuläre Schweinemodell für die Erforschung von zerebralen Aneurysmen verwendet.

Nach Gorgels et al. [59] sollte ein Tiermodell folgende Anforderungen möglichst weitgehend und vollständig erfüllen:

- a) Simulation von Größe, Morphologie und Hämodynamik humaner Aneurysmen
- b) keine spontane Thrombosierung des Aneurysmas
- c) vergleichbares Größenverhältnis des Trägergefäßes
- d) intaktes Endothel
- e) nahtlose Konstruktion zur Narben- und Fibroseprävention
- f) Modellgefäß arteriellen Ursprungs mit reduzierter Wandstärke
- g) kurzer und tierschonender Konstruktionsprozess
- h) hohe Reproduzierbarkeit und Planbarkeit
- i) Gerinnungssystem ähnlich dem Menschen

Diese Forderungen an ein ideales Tiermodell können jedoch nicht vollständig in den bereits etablierten Modellen erfüllt werden. In der vorliegenden Arbeit wird das Schwein als Versuchstier ausgewählt. Das Versuchstier Schwein kann in zahlreichen physiologischen und anatomischen Parametern mit dem Menschen verglichen werden [57, 98]. Nach Höhle (2000) [99] und Goericke et al. (2009) [100] weist das Gerinnungssystem große Übereinstimmungen analog zu dem des Menschen auf. Unterschiede sind die höhere Aktivität der Gerinnungsfaktoren, die analoge bis geringgradig reduzierte Aktivität des fibrinolytischen Systems. Die Thrombozyten sind vergleichbar adhäsiv und die Bildung von Thromben verläuft ebenfalls ähnlich wie im Menschen [99]. Aus diesem Grund ist das Schwein ein gutes Langzeitmodell, um die Entwicklung von Stenosen platzierter Stents zu untersuchen [57]. Das Schwein wird in operativen als auch interventionellen experimentellen Ansätzen eingesetzt [99]. Unter anderem werden Schweine für die Prüfung neuer therapeutischer Materialien und zur histopathologischen Überprüfung von Embolisaten verwendet. Weiterhin werden endovaskuläre therapeutische Methoden [99] wie Coiling oder Stenting von Aneurysmen [101], Embolisation arteriovenöser Malformationen [102, 103] oder

Thrombektomie [104] in Schweinen trainiert. Darüber hinaus ist die Größe der Gefäße vergleichbar zum Menschen (A. carotis/Äste der A. axillaris), und ermöglicht sowohl eine gute Konstruktion größenvergleichbarer Aneurysmen, als auch die Option mit mehreren Kathetern oder großlumigen Devices am erzeugten Aneurysma zu arbeiten [105].

Allerdings ist keine Konstruktion und Therapie intrakranieller Aneurysmen im Schwein aufgrund der Rete mirabile epidurale rostrale und caudale möglich [106], da die Rete nicht mit dem Katheter passiert werden können. Die Wandstärke der Aneurysmen ist nicht reduziert und differiert aufgrund der extrakraniellen Lage im histologischen Wandaufbau von intrakraniellen humanen Aneurysmen. Zudem sind Schweine stressanfällig und durch das schnelle Wachstum mit schneller Gewichtssteigerung ist das Handling der narkotisierten Tiere problematisch. Dieses Problem kann durch den Einsatz von Minipigs reduziert werden. Im Aneurysma-Modell Schwein wird zwischen chirurgischer und endovaskulärer Konstruktion unterschieden:

- 1) Chirurgisch werden Aneurysmen durch eine Verbindung venöser Gefäß-Grafts (Aneurysmadom) mit der A. carotis communis in verschiedenen Techniken konstruiert [58, 105]. Vorteil der chirurgischen Methode ist die Möglichkeit zur Bestimmung der Aneurysmagröße, Morphologie sowie Konstruktion abzweigender Gefäßäste [57, 62]. Additiv kann die Behandlung der konstruierten Aneurysmen direkt nach Konstruktion erfolgen [107]. Nachteile der chirurgischen Konstruktion liegen in der spontanen Heilungstendenz [99, 108] oder Rupturgefahr [57] sowie der Narbenbildung entlang der Gefäßnaht [59]. Des Weiteren unterscheiden sich chirurgisch induzierte Aneurysmen histologisch von intrakraniellen Aneurysmen des Menschen [105].
- 2) Mühlenbruch und Mitarbeiter (2013) entwickeln ein rein endovaskuläres Aneurysmenmodell ohne Einsatz von Enzymen für die sofortige Verwendung zu Übungszwecken [70]. Dabei applizieren sie einen Amplatzer (ein für die endovaskuläre Okklusion von arteriellen Gefäßen entwickeltes Device) in die A. renalis, A. subclavia, oder A. carotis externa. Die Gefäße werden nach Konfiguration und Größe ausgewählt. Weitere Arbeitsgruppen entwickeln bereits früher rein endovaskuläre Modelle für Aortenaneurysmen [71-73]. Vorteile dieser endovaskulären Methoden sind Vermeidung von Narben am Gefäß, die hohe Planbarkeit und Reproduzierbarkeit der Aneurysmen sowie Erzeugung von breitbasigen Aneurysmen. Ein Defizit besteht darin, dass keine rein sakkulären bzw. Aneurysmen mit einer im Verhältnis zum Aneurysmadom geringeren Breite der Basis

erzeugt werden können [70].

- 3) Goericke et al. 2009 kombinieren die chirurgische Präparation der Halsgefäße mit endovaskulärer enzymatischer Methodik [100]. Eine Schleuse wird in die freipräparierte ligierte A. carotis communis eingeführt und die Arterie durch Inflation eines Ballonkatheters von der Zirkulation separiert. Porcine Elastase wird durch den Ballonkatheter in die A. carotis communis injiziert und 20 Minuten inkubiert. Nach 8 Wochen haben sich Aneurysmen ausgebildet, die jedoch partiell thrombosiert sind.

Zusammengefasst wird in der vorliegenden Arbeit ein total endovaskuläres Aneurysmamodell im Schwein zur Optimierung und Testung von flussmodulierenden Techniken eingesetzt. Publikation 1 und 2, die beide die Technik der Flussmodulation zur Therapie intrakranieller Aneurysmen behandeln, zeigen deutlich, dass bei Entfaltung eines FDS eine deutliche Flussmodulation stattfindet. Die Einstromgeschwindigkeit in den Aneurysmadom wird signifikant reduziert bei gleichzeitiger Zunahme der Transitzeit des Blutes im Aneurysma. Folgend kommt es intraaneurysmal zur Stase des Blutes und Thrombosierung der Aneurysmen. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die Entfaltung eines FDS keine relevanten Veränderungen des statischen intraaneurysmalen Drucks *in vitro* bedingt und somit eine verzögerte Ruptur aufgrund von Druckveränderungen eher unwahrscheinlich ist.

Eine Optimierung der Flussmodulation kann durch Kompression des FDS oder überlappende Implantation mehrerer FDS über der Aneurysmabasis erreicht werden. Beide Techniken erzielen eine Verdichtung des Maschenwerkes und konsekutiv einen größeren flussmodulierenden Effekt. Wie in Publikation 1 gezeigt, kann dieser Effekt durch in den Aneurysmadom applizierte Mikrosphären optimiert werden. Der Einstrom in den Aneurysmadom wird nahezu vollständig unterbrochen, es verbleibt lediglich eine Diffusion von Kontrastmittel in den Aneurysmadom (*in vitro* Versuche). Der zweite wesentliche Vorteil dieser Methode besteht darin, dass mit anderen Techniken nur schwierig auszufüllende Positionen im Aneurysma wie z.B. der Basisbereich mit dem Einsatz von Mikrosphären vollständig ausgefüllt werden kann. Die Technik erweist sich *in vitro* als realisierbar, sicher und zuverlässig. Derzeit ist eine weitere Optimierung der therapeutischen Ansätze angestrebt, um eine sichere, verlässliche sowie dauerhafte Versorgung für alle Konfigurationen von zerebralen Aneurysmen zu ermöglichen. In diesem Zusammenhang sind auch tierexperimentelle Studien notwendig. Nur wenn suffiziente Modelle zu Verfügung stehen, ist es möglich innovative Behandlungsmethoden effizient zu erproben und weiterzuentwickeln. Dementsprechend wird die FDS-assistierte Embolisation mit Mikrosphären derzeit im *in-vivo* Langzeitversuch in Minipigs über mehrere Monate getestet.

V. Zusammenfassung

Flussmodulierende Stents zur Behandlung intrakranieller Aneurysmen

Zerebrale breitbasige, große sowie fusiforme Aneurysmen stellen eine Herausforderung an die Therapie dar. Die vollständige Ausschaltung rupturgefährdeter Aneurysmen ist essentiell. Bei einer Aneurysmaruptur tritt arterielles Blut vor allem in den Subarachnoidalraum aus. Die Mortalitätsrate nach Subarachnoidalblutung (SAB) liegt bei 50-60% und häufig treten Komplikationen wie Vasospasmen der zerebralen Gefäße mit ischämischen Defiziten oder Hydrozephalus auf.

Etablierte endovaskuläre Behandlungsmethoden sind Coiling, Stent-assistiertes bzw. Ballon-assistiertes Coiling und die Implantation flussmodulierender Stents. Die Alternative zu endovaskulären Therapieansätzen ist das chirurgische Clipping.

Große Aneurysmen mit breiter Basis rezidivieren trotz Therapie mit Coils etc. häufiger als kleinere Aneurysmen. In diesen Aneurysmen werden vor allem flussmodulierende Stents (FDS) angewendet. Hierdurch wird der Einstrom von Blut in das Aneurysma durch das dichte Maschenwerk des flussmodulierenden Stents reduziert und die intraaneurysmale Transitzeit des Blutes verlängert. Dies führt zu einer Thrombosierung des Aneurysmas. Nachteile der Flussmodulation sind selten auftretende verzögerte Rupturen, die während einer schrittweisen Thrombosierung und intermittierendem Abbau von Thrombusmaterial auftreten können. Eine der Hypothesen zur Ätiologie dieses Problems ist, dass Veränderungen des intraaneurysmalen Druckes bedingt durch die Implantation des FDS zu einer Ruptur der Aneurysmawand führen.

In dieser Arbeit wurden unter anderem Messungen des statischen intraaneurysmalen Druckes während der Applikation eines flussmodulierenden Stents durchgeführt. Hierfür erfolgten Versuche zunächst in vitro in sieben verschiedenen Aneurysmakonfigurationen bei gleichem Durchmesser der Trägergefäße. Die Silikonaneurysmen wurden in einen künstlichen Kreislauf eingebaut, in welchem physiologische Bedingungen wie Herzfrequenz, Blutdruck sowie Blutviskosität durch Verwendung einer peristaltischen Pumpe und Blutersatz simuliert wurden. Die Experimente wurden durch digitale Subtraktionsangiographie (DSA) protokolliert. Die FDS wurden per Mikrokatheter über der jeweiligen Aneurysmabasis einzeln oder überlappend freigesetzt. Der statische Druck wurde intraaneurysmal und im Trägergefäß vor, während und nach der Implantation der FDS gemessen. Zur Evaluation der Auswirkungen der Stent-Kompression auf die Stent-Porosität und damit auf die flussmodulierenden Eigenschaften wurden des Weiteren Mikro-CT Aufnahmen von stufenweise komprimierten FDS angefertigt.

In der Auswertung der DSA-Serien zeigte sich in allen unbehandelten Seitenwandaneurysmen ein schneller turbulenter Einstrom von Kontrastmittel in den Aneurysmadom mit einer raschen Auswaschphase (kurze Transitzeit). Nach Einsatz der

FDS zeigte sich eine deutliche Reduktion des Kontrastmitteleinstroms in den Aneurysmadom, eine deutliche Verlängerung der Transitzeit, sowie der Zeit bis zur maximalen Kontrastmittelanreicherung. Der überlappende Einsatz eines zweiten FDS verstärkte diesen Effekt. In Aneurysmen mit schmaler Basis wird der Zeitpunkt der maximalen Kontrastmittelanreicherung um $0,27 \pm 0,35$ s verzögert und insgesamt wird eine Reduktion des Kontrastmitteleinstromes um $39,3 \pm 20,4\%$ erreicht. Nach Implantation eines weiteren überlappenden FDS steigt die Zeit bis zur maximalen Kontrastmittelanflutung auf $1,1 \pm 0,8$ s. Der Kontrastmitteleinstrom wird auf $69,1 \pm 3,1\%$ reduziert. In Aneurysmen mit breiter Basis erfolgt eine Verzögerung der Kontrastmittelanflutung um ebenfalls $0,27 \pm 0,09$ s, der Einstrom wird um $0,7 \pm 0,9\%$ reduziert. Ein weiterer FDS verzögert die Anflutung um $0,33 \pm 0,28$ s und erreicht eine Reduktion um $0,23 \pm 12,4\%$.

Es konnten nur minimale nicht signifikante Fluktuationen ($<10\%$ der Basiswerte) des statischen intraaneurysmalen Druckes gemessen werden. Eine Korrelation zwischen Blutdruck und Stent-Porosität war nicht nachweisbar.

Bei Kompression des FDS resultiert eine fast lineare Reduktion der Stent-Porosität mit korrelierender Reduktion des Kontrastmitteleinstroms und Verzögerung der maximalen Kontrastmittelanreicherung.

Zusätzlich wurde in dieser Arbeit an einer Modifikation der FDS-Technik durch zusätzliche Applikation von Mikrosphären gearbeitet, um eine sofortige Thrombosierung der Aneurysmen zu erreichen. Die Versuche hierzu wurden ebenfalls in dem oben genannten in vitro Kreislauf in fünf verschiedenen Aneurysmakonfigurationen getestet.

Durch einen gejaillten Mikrokatheter wurden nach Implantation des FDS größenkalibrierte Mikrosphären in den Aneurysmadom appliziert. Dabei ist der Durchmesser der Mikrosphären größer zu wählen als die Porengröße der Stentmaschen. Eine Erfolgskontrolle und Evaluation der Sicherheit der Technik wurde durch Filtration des vollständigen Blutersatzes nach Spülung des Kreislaufsystems durchgeführt. Mit dem Blutstrom ausgeschwemmte Mikrosphären könnten in der zerebralen Zirkulation zu partiellen oder vollständigen Gefäßverschlüssen mit Folgen eines ischämischen Infarktes des betroffenen Hirnareales führen (Schlaganfall). Aus diesem Grund ist die Überprüfung der Sicherheit der Technik essentiell. Die Versuche wurden ebenfalls mittels DSA protokolliert. Zusätzlich wurden exemplarisch Messungen des statischen intraaneurysmalen Druckes durchgeführt und Mikro-CT Aufnahmen der embolisierten Aneurysmen angefertigt, um den Füllungsgrad der Aneurysmen zu messen.

Zusätzlich wurde die neue Technik im Akutversuch in einem Schwein erprobt. Die Erfolgskontrolle in vivo auf extraaneurysmal applizierte Mikrosphären erfolgte mittels eines feinen Drahtfilters, der distal im Trägergefäß platziert wurde. Die Protokollierung erfolgte auch hier mittels DSA.

Alle Aneurysmen wurden erfolgreich embolisiert und die Kontrolle erbrachte sowohl in vitro als auch in vivo keine abgeschwemmten Mikrosphären. Des Weiteren stellte sich heraus, dass bereits nach Applikation erster Mikrosphären eine signifikante Reduktion des Kontrastmitteleinstroms in den Aneurysmadom eintrat. Die Mikrosphären zirkulierten nicht mit der turbulenten Strömungen im Aneurysma, sondern sammelten sich im distalen Basisbereich auf der Oberfläche des FDS und reduzierten so den Kontrastmittelausstrom. Nach vollständiger Embolization ist in vitro nur noch eine pulssynchrone Diffusion von Kontrastmittel in den Bereich der Aneurysmabasis nachzuweisen. Messungen des statischen intraaneurysmalen Druckes vor, während und nach der Embolisation zeigten keine nennenswerten Blutdruckfluktuationen. In der Mikro-CT konnte ein visueller Füllungsgrad von 100% gezeigt werden, inklusive des Basisbereiches, der mit anderen Techniken nur schwer erreichbar ist. Bei einem fusiformen Aneurysma wurden zwei FDS in vitro überlappend eingesetzt und es kam durch die maschinelle Applikation von Kontrastmittel zu einer Stauchung des proximalen FDS mit folgender Abschwemmung von Mikrosphären. In vivo wird Kontrastmittel allerdings nicht mit diesem von uns für eine optimale Bilddarstellung gewählten Druck und Geschwindigkeit appliziert.

Die von uns entwickelte Methode erlaubt einen vollständigen und sofortigen Verschluss des Aneurysmadoms. Daher werden derzeit ergänzende longitudinale in vivo-Untersuchungen im Tiermodell durchgeführt.

VI. Summary

Therapy of wide-necked, large to giant and fusiform cerebral aneurysm remains technically challenging. Occlusion of aneurysms, which are prone to rupture, is highly relevant. In case of rupture, arterial blood extravasates into the subarachnoid space. Subarachnoid hemorrhage is associated with high morbidity and mortality rates and implicates complications like hydrocephalus, vasospasm and delayed ischemic neurological deficits. Only a few patients convalesce completely to pre-morbid status, the majority remains disabled with neurological deficits.

Coiling and stent-assisted coiling are established techniques for treatment of intracranial aneurysms, however for giant and wide-necked aneurysms high recurrence rates have been reported. Flow diverting stents (FDS) are increasingly used especially in wide-necked aneurysms. FDS reduce the inflow of blood into the aneurysms and result in immediate or stepwise thrombosis. In a limited number of cases delayed rupture of aneurysms unsuccessfully treated by implantation of FDS has been reported. One hypothesis states that blood pressure changes during FDS implantation results in these aneurysm ruptures.

According to this we performed in vitro studies to further investigate the hypothesis that FDS may lead to increased intra-aneurysmal pressure. In vitro studies were performed with a circulatory experimental setup comprising a peristaltic roller pump to mimic physiological conditions. Seven different types of silicon aneurysms were used. Experiments were recorded with digital subtraction angiography (DSA). Intraaneurysmal pressure and flow dynamics were evaluated before and after deployment of a single FDS and again after implantation of further FDS. Furthermore a FDS was compressed stepwise to evaluate influence of stent compression on stent porosity, results were recorded with repetitive micro-CT.

In all tested aneurysms a strong and fast inflow of contrast agent into the aneurysm, along with a rapid washout phase, was observed. After implantation of a FDS reductions in total contrast inflow and time until maximum contrast density are reached. Implantation of a second FDS further reduced contrast inflow. For narrow-necked sidewall aneurysms, the time until maximum intra-aneurysmal contrast enhancement, after implantation of a first PED, was prolonged by 0.27 ± 0.35 s, accompanied by a reduction of contrast enhancement of $39.3 \pm 20.4\%$. Superimposition of a second FDS led to prolongation of the time until maximum intra-aneurysmal contrast enhancement by 1.1 ± 0.8 s. and reduction of maximum contrast enhancement by $69.1 \pm 3.1\%$. In wide-necked sidewall aneurysms, the time until maximum intra-aneurysmal contrast enhancement was prolonged by 0.27 ± 0.09 s and maximum contrast enhancement was reduced by $0.7 \pm 0.9\%$. Superimposition of a second FDS led to prolongation of time until maximum intra-aneurysmal contrast enhancement by 0.33 ± 0.28 s and reduction of maximum contrast enhancement by $0.23 \pm 12.4\%$.

Static intra-aneurysmal pressure changes in MAP in all models were <10% of baseline value. No correlation between intra-aneurysmal MAP and stent porosity was found.

However, stepwise increase of FDS compression resulted in an almost linear reduction in measured cell area of a stent. Stent compression correlated significantly with the reduction of maximum intra-aneurysmal contrast enhancement.

Furthermore, to improve aneurysm occlusion rates in wide-necked, giant and fusiform aneurysms we assessed the safety and feasibility of a novel approach for endovascular aneurysm treatment combining FDS implantation with microsphere embolization. The described in vitro circular flow model was used for experiments with five configurations of cerebral aneurysm. All in vitro experiments were performed using a biplane angiography unit. The FDS were placed over the aneurysm neck and size calibrated microspheres with nonionic contrast agent were slowly injected into the aneurysm dome through a jailed microcatheter. The critical point for safe microsphere embolization is a sufficient difference in size of the microspheres and the pore size of the FDS mesh.

At first glance microsphere embolization of aneurysms may appear hazardous in the cerebral circulation cause of the risk of ischemic infarcts through washed out microspheres. Following to ensure that no microspheres were washed out of the aneurysm during the experiment the fluid of the circular flow model was filtrated.

Additionally, the static intra-aneurysmal pressure was measured. To evaluate the distribution of the microspheres and the degree of aneurysm occlusion micro-CT was performed. The experiment was repeated in vivo once in a German landrace pig.

Control of safety and feasibility in vivo was performed through a filter wire placed distal in the parent vessel.

All aneurysms were successfully embolized and no microspheres were detected within the recirculating fluid neither in the filter wire. In some cases the injection of a small number of microspheres already induced a strong reduction of contrast agent inflow. The microspheres accumulated on the outside of the FDS mesh, as if being aspirated by the parent vessel, hereby reducing the intra-aneurysmal flow. After complete microsphere embolization, only minimal diffusion of contrast agent from the parent vessel into the aneurysm was observed.

Furthermore no relevant changes in mean static intra-aneurysmal pressure during embolization were recorded.

Micro-CT showed a filling factor of the aneurysms of virtually 100%.

In one experiment with a fusiform aneurysm treated with a telescoping stent technique we observed an accordion like compression of the proximal part of the distal FDS after successful embolization. A high pressure contrast agent injection was performed and cause of FDS compression. Thereby some microspheres got lost in circulation. However in vivo

proximal high pressure injections would not be applied and a fusiform aneurysm ideally would be covered with one long FDS.

FDS assisted microsphere embolization of fusiform and sidewall aneurysms is feasible and results in an immediate occlusion.

Longitudinal in vivo studies are required to gain further insights in this novel technical approach.

VII. Literaturverzeichnis

1. Poeck K, Hacke W: Neurologie; 2007.
2. Meng H, Tutino V, Xiang J, Siddiqui A: High WSS or Low WSS? Complex Interactions of Hemodynamics with Intracranial Aneurysm Initiation, Growth, and Rupture: Toward a Unifying Hypothesis. *AJNR* 2013.
3. Jansen O, Forsting M, Sartor K: Neuroradiologie: Thieme; 2008.
4. Brisman JL, Song JK, Newell DW: Cerebral aneurysms. *N Engl J Med* 2006, 355(9):928-939.
5. Liebich H-G: Funktionelle Histologie der Haussäugetiere: Lehrbuch und Farbatlas für Studium und Praxis; mit 11 Tabellen: Schattauer Verlag; 2004.
6. Wanke I, Forsting M: Stents for intracranial wide-necked aneurysms: more than mechanical protection. *Neuroradiology* 2008, 50(12):991-998.
7. Abruzzo T, Shengelaia G, Dawson R, Owens D, Cawley C, Gravanis M: Histologic and morphologic comparison of experimental aneurysms with human intracranial aneurysms. *AJNR* 1998, 19(7):1309-1314.
8. Schievink WI: Intracranial aneurysms. *N Engl J Med* 1997, 336(1):28-40.
9. Sforza DM, Putman CM, Cebra JR: Hemodynamics of cerebral aneurysms. *Annual Review of Fluid Mechanics* 2009, 41:91.
10. Briganti F, Napoli M, Tortora F, Solari D, Bergui M, Boccardi E, Cagliari E, Castellan L, Causin F, Ciceri E: Italian multicenter experience with flow-diverter devices for intracranial unruptured aneurysm treatment with periprocedural complications—a retrospective data analysis. *Neuroradiology* 2012, 54(10):1145-1152.
11. Brinjikji W, Cloft H, Kallmes D: Difficult aneurysms for endovascular treatment: overdue or undertall? *AJNR* 2009, 30(8):1513-1517.
12. Cinar C, Bozkaya H, Oran I: Endovascular treatment of cranial aneurysms with the pipeline flow-diverting stent: preliminary mid-term results. *Diagnostic and interventional radiology* 2013, 19(2):154-164.
13. Brinjikji W, Murad MH, Lanzino G, Cloft HJ, Kallmes DF: Endovascular treatment of intracranial aneurysms with flow diverters a meta-analysis. *Stroke* 2013, 44(2):442-447.
14. Murayama Y, Nien YL, Duckwiler G, Gobin YP, Jahan R, Frazee J, Martin N, Viñuela F: Guglielmi detachable coil embolization of cerebral aneurysms: 11 years' experience. *J Neurosurg* 2003, 98(5):959-966.
15. Zubillaga AF, Guglielmi G, Vinuela F, Duckwiler GR: Endovascular occlusion of intracranial aneurysms with electrically detachable coils: correlation of aneurysm neck size and treatment results. *AJNR* 1994, 15(5):815-820.
16. Cebra JR, Castro MA, Burgess JE, Pergolizzi RS, Sheridan MJ, Putman CM: Characterization of cerebral aneurysms for assessing risk of rupture by using patient-specific computational hemodynamics models. *AJNR* 2005, 26(10):2550-2559.
17. Seshadhri S, Janiga G, Beuing O, Skalej M, Thevenin D: Impact of stents and flow diverters on hemodynamics in idealized aneurysm models. *J Biomech Eng* 2011, 133(7):071005.
18. Weir B: Unruptured intracranial aneurysms: a review. *J Neurosurg* 2002, 96(1):3-42.
19. Bertolini G: Incidental Intracranial Aneurysm in a Dog Detected by 16-Multidetector Row Computed Tomography Angiography. *Case Reports in Veterinary Medicine* 2013, 2013.
20. Pierot L, Wakhloo AK: Endovascular Treatment of Intracranial Aneurysms Current Status. *Stroke* 2013, 44(7):2046-2054.
21. Inagawa T, Hirano A: Autopsy study of unruptured incidental intracranial aneurysms. *Surg Neurol* 1990, 34(6):361-365.
22. Molyneux A, Group ISATC: International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *The Lancet* 2002, 360(9342):1267-1274.

23. Wiebers DO, Investigators ISoUIA: Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *The Lancet* 2003, 362(9378):103-110.
24. Leitlinie A: Subarachnoidalblutung. In., vol. Registernummer 030-073, 30.09.2012 edn. AWMF online Portal: AWMF; 2012.
25. Scalon MC, da Silva TF, Aquino LC, Carneiro FT, Lima MGdM, Lemos MdS, Paludo GR: Touchdown polymerase chain reaction detection of polycystic kidney disease and laboratory findings in different cat populations. *J Vet Diagn Invest* 2014, 26(4):542-546.
26. Dahme E, Weiss E: Grundriss der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere: Georg Thieme Verlag; 2007.
27. Tobis J, Nalcioglu O, Henry W: Digital subtraction angiography. *Chest Journal* 1983, 84(1):68-75.
28. Chalouhi N, Tjoumakaris S, Gonzalez L, Dumont A, Starke R, Hasan D, Wu C, Singhal S, Moukarzel L, Rosenwasser R: Coiling of Large and Giant Aneurysms: Complications and Long-Term Results of 334 Cases. *AJNR* 2013.
29. Augsburger L, Farhat M, Reymond P, Fonck E, Kulcsar Z, Stergiopoulos N, Rüfenacht DA: Effect of flow diverter porosity on intraaneurysmal blood flow. *Clin Neuroradiol* 2009, 19(3):204-214.
30. Claiborne Johnston S, Wilson CB, Halbach VV, Higashida RT, Dowd CF, McDermott MW, Applebury CB, Farley TL, Gress DR: Endovascular and surgical treatment of unruptured cerebral aneurysms: comparison of risks. *Ann Neurol* 2000, 48(1):11-19.
31. Kühn AL, Roth C, Romeike B, Grunwald IQ: Treatment of elastase-induced intracranial aneurysms in New Zealand white rabbits by use of a novel neurovascular embolization stent device. *Neuroradiology* 2009:1-7.
32. Medsinghe A, Zajko A, Orons P, Amesur N, Santos E: A Case-Based Approach to Common Embolization Agents Used in Vascular Interventional Radiology. *American Journal of Roentgenology* 2014, 203(4):699-708.
33. McLaughlin N, McArthur DL, Martin NA: Use of stent-assisted coil embolization for the treatment of wide-necked aneurysms: A systematic review. *Surg Neurol Int* 2013, 4.
34. Maimon S, Gonen L, Nossek E, Strauss I, Levite R, Ram Z: Treatment of intra-cranial aneurysms with the SILK flow diverter: 2 years' experience with 28 patients at a single center. *Acta Neurochir (Wien)* 2012, 154(6):979-987.
35. Roszelle BN, Gonzalez LF, Babiker MH, Ryan J, Albuquerque FC, Frakes DH: Flow diverter effect on cerebral aneurysm hemodynamics: an in vitro comparison of telescoping stents and the Pipeline. *Neuroradiology* 2013, 55(6):751-758.
36. Byrne JV, Beltechi R, Yarnold JA, Birks J, Kamran M: Early experience in the treatment of intra-cranial aneurysms by endovascular flow diversion: a multicentre prospective study. *PLoS One* 2010, 5(9):e12492.
37. Dorn F, Niedermeyer F, Balasso A, Liepsch D, Liebig T: The effect of stents on intra-aneurysmal hemodynamics: in vitro evaluation of a pulsatile sidewall aneurysm using laser Doppler anemometry. *Neuroradiology* 2011, 53(4):267-272.
38. Molyneux AJ, Cekirge S, Saatci I, Gál G: Cerebral Aneurysm Multicenter European Onyx (CAMEO) trial: results of a prospective observational study in 20 European centers. *AJNR* 2004, 25(1):39-51.
39. Leng B, Zheng Y, Ren J, Xu Q, Tian Y, Xu F: Endovascular treatment of intracranial aneurysms with detachable coils: correlation between aneurysm volume, packing, and angiographic recurrence. *J Neurointerv Surg* 2013:neurintsurg-2013-010920.
40. 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(6):1398-1403.
41. Stehbens W: Cerebral aneurysms of animals other than man. *The Journal of pathology and bacteriology* 1963, 86(1):161-168.

42. McGrath JT: Neurologic examination of the dog with clinico-pathologic observations: Philadelphia: Lea & Febiger (London: Henry Kimpton); 1960.
43. Angelos J, Anderson B, Waurzyniak B, Ames T, Turner T: Aneurysm of the cranial mesenteric artery in a cow. *J Am Vet Med Assoc* 1995, 207(5):623-625.
44. Steverink P, Kuiper R, Gruys E: Aneurysm of the cranial mesenteric artery in a cow. *The Veterinary record* 1995, 136(3):69-72.
45. Archer R, Gordon S, Carslake H, Collett M: Distal aortic aneurysm presumed to be secondary to an infected umbilical artery in a foal. *N Z Vet J* 2012, 60(1):65-68.
46. Greatorex J: Diagnosis and treatment of "verminous aneurysm" formation in the horse. *The Veterinary record* 1977, 101(10):184-187.
47. Oyamada T, Saigami K, Park C-H, KATAYAMA Y, OIKAWA M-a: Pathology of aortic-iliac thrombosis in two horses. *Journal of Equine Science* 2007, 18(2):59-65.
48. Okamoto M, Kamitani M, Tunoda N, Tagami M, Nagamine N, Kawata K, Itoh H, Kawasako K, Komine M, Akihara Y: Mycotic aneurysm in the aortic arch of a horse associated with invasive aspergillosis. *Vet Rec* 2007, 160(8):268-270.
49. Shirai W, Momotani E, Sato T, Kashima T, Saito T, Itoi Y: Dissecting aortic aneurysm in a horse. *J Comp Pathol* 1999, 120(3):307-311.
50. Miller DL, Schrecengost J, Kilgo J, Ray HS, Miller KV: Ruptured aortic aneurysm in a coyote (*Canis latrans*) from South Carolina. *J Zoo Wildl Med* 2007, 38(3):492-494.
51. Resende F, Fernandes C, Medeiros A, Cesarino M, de Ávila D, de Castro J, Amorim M: Thoracic aortic aneurysm resulting from the parasitism by *Spirocerca lupi* in a dog (*Canis familiaris*). *PUBVET* 2010, 4(32).
52. Roshini S, Sawale G, Patil G, Mustare A, Mhase A, Moregaonkar S, Kadam D, Rohi RR, Bharkad G: SPIROCERCA LUPI ASSOCIATED GRANULOMA IN A STRAY DOG: A CASE REPORT. *Indian Journal of Canine Practice Volume* 2013, 5(1):81.
53. Sabale S, Shinde P, Agarkar Y, Yerolkar A, Rathod S, Pawar Y, Mote C, Kakade S, Thomas P, Kadam D: Aortic form of *Spirocerca lupi* in a German shepherd dog. *Journal of Bombay Veterinary College* 2008, 16(1):67-68.
54. Bertolini G, Caldin M: Computed tomography findings in portal vein aneurysm of dogs. *The Veterinary Journal* 2012, 193(2):475-480.
55. Salmeri K, Bellah J, Ackerman N, Homer B: Unilateral congenital aneurysm of the jugular, linguofacial, and maxillary veins in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 1991, 198(4):651-654.
56. Waldrop JE, Stoneham AE, Tidwell AS, Jakowski RM, Rozanski EA, Rush JE: Aortic dissection associated with aortic aneurysms and posterior paresis in a dog. *J Vet Intern Med* 2003, 17(2):223-229.
57. Bouzeghrane F, Naggara O, Kallmes D, Berenstein A, Raymond J: In vivo experimental intracranial aneurysm models: a systematic review. *AJNR* 2010, 31(3):418-423.
58. de Oliveira IA: Main Models of Experimental Saccular Aneurysm in Animals. 2012.
59. Gorgels P: Experimentell induziertes Elastase-Aneurysmmodell beim Kaninchen im Vergleich zu anderen Aneurysma-Tiermodellen. In.; 2006.
60. Attia MS, Macdonald RL: Anterior Circulation Model of Subarachnoid Hemorrhage in Mice. In: *Neurovascular Events After Subarachnoid Hemorrhage*. edn.: Springer; 2015: 311-314.
61. Sehba FA: The rat endovascular perforation model of subarachnoid hemorrhage. In: *Neurovascular Events After Subarachnoid Hemorrhage*. edn.: Springer; 2015: 321-324.
62. Massoud TF, Turjman F, Ji C, Vi F, Guglielmi G, Gobin YP, Duckwiler GR: Endovascular treatment of fusiform aneurysms with stents and coils: technical feasibility in a swine model. *AJNR* 1995, 16(10):1953-1963.
63. Shi W-Y, Li M-H, Yan L, Zhu Y-Q: Creation of Carotid Fusiform Aneurysm in a Canine Model: Comparison of the Surgical Venous-graft Model With the Model Induced by Porcine Elastase With or Without Balloon Assistance. *Neurosurg Q* 2012, 22(4):255-260.

64. Anidjar S, Salzman J-L, Gentric D, Lagneau P, Camilleri J-P, Michel J-B: Elastase-induced experimental aneurysms in rats. *Circulation* 1990, 82(3):973-981.
65. Cloft HJ, Altes TA, Marx WF, Raible RJ, Hudson SB, Helm GA, Mandell JW, Jensen ME, Dion JE, Kallmes DF: Endovascular Creation of an in Vivo Bifurcation Aneurysm Model in Rabbits. *Radiology* 1999, 213(1):223-238.
66. Ding Y, Dai D, Lewis D, Danielson M, Kadirvel R, Cloft H, Kallmes D: Long-term patency of elastase-induced aneurysm model in rabbits. *AJNR* 2006, 27(1):139-141.
67. Hoh B, Rabinov J, Pryor J, Ogilvy C: A modified technique for using elastase to create saccular aneurysms in animals that histologically and hemodynamically resemble aneurysms in human. *Acta Neurochir (Wien)* 2004, 146(7):705-711.
68. Kallmes DF, Fujiwara NH, Berr SS, Helm GA, Cloft HJ: Elastase-induced saccular aneurysms in rabbits: a dose-escalation study. *AJNR* 2002, 23(2):295-298.
69. Reinald N, Fournier B, Naveau A, Couty L, Lemitre M, Segulier S, Coulomb B, Gogly B, Lafont A, Durand E: Fusiform aneurysm model in rabbit carotid artery. *J Vasc Res* 2009, 47(1):61-68.
70. Mühlenbruch G, Nikoubashman O, Steffen B, Dadak M, Palmowski M, Wiesmann M: Endovascular Broad-Neck Aneurysm Creation in a Porcine Model Using a Vascular Plug. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013, 36(1):239-244.
71. Conn PM: Sourcebook of models for biomedical research: Springer Science & Business Media; 2007.
72. Hallisey MJ: A transluminally created abdominal aortic aneurysm model. *J Vasc Interv Radiol* 1997, 8(3):305-312.
73. Schoder M, Pavcnik D, Uchida BT, Corless C, Timmermans HA, Yin Q, Broutzos E, Nakata M, Hiraki T, Niyyati M: Small intestinal submucosa aneurysm sac embolization for endoleak prevention after abdominal aortic aneurysm endografting: a pilot study in sheep. *J Vasc Interv Radiol* 2004, 15(1):69-83.
74. Tousoulis D, Kampoli A-M, Tentolouris Nikolaos Papageorgiou C, Stefanadis C: The role of nitric oxide on endothelial function. *Curr Vasc Pharmacol* 2012, 10(1):4-18.
75. Molyneux AJ, Kerr RS, Birks J, Ramzi N, Yarnold J, Sneade M, Rischmiller J, collaborators I: Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death, or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): long-term follow-up. *The Lancet Neurology* 2009, 8(5):427-433.
76. Raftopoulos C, Goffette P, Vaz G, Ramzi N, Scholtes J-L, Wittebole X, Mathurin P: Surgical clipping may lead to better results than coil embolization: results from a series of 101 consecutive unruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 2003, 52(6):1280-1290.
77. Molyneux AJ, Birks J, Clarke A, Sneade M, Kerr RS: The durability of endovascular coiling versus neurosurgical clipping of ruptured cerebral aneurysms: 18 year follow-up of the UK cohort of the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *The Lancet* 2014.
78. Byrne JV, Szikora I: Flow diverters in the management of intracranial aneurysms: a review. *EJMINT Orig Artic* 2012, 1225000057:1-22.
79. Byrne JV, Sohn M-J, Molyneux AJ: Five-year experience in using coil embolization for ruptured intracranial aneurysms: outcomes and incidence of late rebleeding. *J Neurosurg* 1999, 90(4):656-663.
80. Morales H, Kim M, Vivas E, Villa-Uriol M-C, Larrabide I, Sola T, Guimaraens L, Frangi A: How do coil configuration and packing density influence intra-aneurysmal hemodynamics? *AJNR* 2011, 32(10):1935-1941.
81. Imbesi SG, Kerber CW: Analysis of slipstream flow in a wide-necked basilar artery aneurysm: evaluation of potential treatment regimens. *AJNR* 2001, 22(4):721-724.
82. Johnson AK, Heiferman DM, Lopes DK: Stent-assisted embolization of 100 middle cerebral artery aneurysms: Clinical article. *J Neurosurg* 2013, 118(5):950-955.

83. Fields JD, Brambrink L, Dogan A, Helseth EK, Liu KC, Lee DS, Nesbit GM, Petersen BD, Barnwell SL: Stent assisted coil embolization of unruptured middle cerebral artery aneurysms. *J Neurointerv Surg* 2013, 5(1):15-19.
84. Saatci I, Yavuz K, Ozer C, Geyik S, Cekirge H: Treatment of intracranial aneurysms using the pipeline flow-diverter embolization device: a single-center experience with long-term follow-up results. *AJNR* 2012, 33(8):1436-1446.
85. Trager AL, Sadasivan C, Lieber BB: Comparison of the in vitro hemodynamic performance of new flow diverters for bypass of brain aneurysms. *J Biomech Eng* 2012, 134(8):084505.
86. Cebal J, Mut F, Raschi M, Scrivano E, Ceratto R, Lylyk P, Putman C: Aneurysm rupture following treatment with flow-diverting stents: computational hemodynamics analysis of treatment. *AJNR* 2011, 32(1):27-33.
87. D'Urso PI, Lanzino G, Cloft HJ, Kallmes DF: Flow diversion for intracranial aneurysms a review. *Stroke* 2011, 42(8):2363-2368.
88. Kulcsár Z, Augsburger L, Reymond P, Pereira VM, Hirsch S, Mallik AS, Millar J, Wetzel SG, Wanke I, Rüfenacht DA: Flow diversion treatment: intra-aneurysmal blood flow velocity and WSS reduction are parameters to predict aneurysm thrombosis. *Acta Neurochir (Wien)* 2012, 154(10):1827-1834.
89. Kerl HU, Boll H, Fiebig T, Figueiredo G, Förster A, Nölte IS, Nonn A, Groden C, Brockmann MA: Implantation of Pipeline Flow-Diverting Stents Reduces Aneurysm Inflow Without Relevantly Affecting Static Intra-Aneurysmal Pressure. *Neurosurgery* 2013.
90. Turowski B, Macht S, Kulcsár Z, Hänggi D, Stummer W: Early fatal hemorrhage after endovascular cerebral aneurysm treatment with a flow diverter (SILK-Stent). *Neuroradiology* 2011, 53(1):37-41.
91. Larrabide I, Aguilar M, Morales H, Geers A, Kulcsár Z, Rüfenacht D, Frangi A: Intra-Aneurysmal Pressure and Flow Changes Induced by Flow Diverters: Relation to Aneurysm Size and Shape. *American Journal of Neuroradiology* 2013, 34(4):816-822.
92. Barnett BP, Hughes AH, Lin S, Arepally A, Gailloud PH: In vitro assessment of EmboGel and UltraGel radiopaque hydrogels for the endovascular treatment of aneurysms. *J Vasc Interv Radiol* 2009, 20(4):507-512.
93. Small W, Buckley PR, Wilson TS, Benett WJ, Hartman J, Saloner D, Maitland DJ: Shape memory polymer stent with expandable foam: a new concept for endovascular embolization of fusiform aneurysms. *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on* 2007, 54(6):1157-1160.
94. Masaryk AM, Frayne R, Unal O, Rappe AH, Strother CM: Utility of CT angiography and MR angiography for the follow-up of experimental aneurysms treated with stents or Guglielmi detachable coils. *AJNR* 2000, 21(8):1523-1531.
95. der Europäischen Gemeinschaft A: Richtlinie 93/42/EWG des Rates vom 14. Juni 1993 über Medizinprodukte. *Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften Nr L* 1993, 1.
96. Parlament E, Rat E: Verordnung (EG) Nr. 726/2004 vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human-und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittelagentur. *Amtsblatt der Europäischen Union L* 2004, 136(1).
97. UNION E: Richtlinie 2004/27/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel. In.
98. Müller C: Computertomographisch gestützte Makro-und Mikromorphometrie von Blutgefäßen des Göttingen Minipigs®. Freie Universität Berlin, Germany; 2011.
99. Höhle P: Zur Übertragbarkeit tierexperimenteller endovaskulärer Studien: Unterschiede der Gerinnungs-und Fibrinolyse-Systeme bei häufig verwendeten Tierspezies im Vergleich zum Menschen. Universitätsbibliothek; 2000.

100. Goericke S, Parohl N, Albert J, Duddat M, Forsting M: Elastase-Induced Aneurysm in Swine: Proof of Feasibility in a First Case: A Technical Note. *Interv Neuroradiol* 2009, 15(4):413.
101. Murayama Y, Viñuela F, Suzuki Y, Do HM, Massoud TF, Guglielmi G, Ji C, Iwaki M, Kusakabe M, Kamio M: Ion implantation and protein coating of detachable coils for endovascular treatment of cerebral aneurysms: concepts and preliminary results in swine models. *Neurosurgery* 1997, 40(6):1233-1243; discussion 1243-1234.
102. Akin ED, Perkins E, Ross IB: Surgical handling characteristics of an ethylene vinyl alcohol copolymer compared with N-butyl cyanoacrylate used for embolization of vessels in an arteriovenous malformation resection model in swine. *J Neurosurg* 2003, 98(2):366-370.
103. Murayama Y, Viñuela F, Ulihoa A, Akiba Y, Ducwiler 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(5):1164-1172.
104. Mordasini P, Frabetti N, Gralla J, Schroth G, Fischer U, Arnold M, Brekenfeld C: In vivo evaluation of the first dedicated combined flow-restoration and mechanical thrombectomy device in a swine model of acute vessel occlusion. *AJNR* 2011, 32(2):294-300.
105. Massoud TF, Ji C, Guglielmi G, Viñuela F, Robert J: Experimental models of bifurcation and terminal aneurysms: construction techniques in swine. *AJNR* 1994, 15(5):938-944.
106. Nickel R, Schummer A, Seiferle E: Lehrbuch der Anatomie der Haustiere, Band III: Kreislaufsysteme, Haut und Hautorgane. *Schweiz Arch Tierheilkd* 2005, 147(6):275-275.
107. Murayama Y, Viñuela F, Suzuki Y, Akiba Y, Ulihoa A, Duckwiler GR, Gobin YP, Vinters HV, Iwaki M, Abe T: Development of the biologically active Guglielmi detachable coil for the treatment of cerebral aneurysms. Part II: an experimental study in a swine aneurysm model. *AJNR* 1999, 20(10):1992-1999.
108. Guglielmi G, Ji C, Massoud T, Kurata A, Lownie S, Viñuela F, Robert J: Experimental saccular aneurysms. *Neuroradiology* 1994, 36(7):547-550.

VIII. Anhang I

Verwendet wurde ein weibliches Schwein der Deutschen Landrasse mit einem Gewicht von 50-60kg. Der Tierversuch wurde durch das Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz NRW genehmigt. Die Haltung des Tieres erfolgte nach aktuellen FELASA Richtlinien.

Das Tier wurde 14 Tage vor Versuchsbeginn zur Akklimatisierung an Umgebung und Personal im Institut für Versuchstierkunde des Uniklinikums der RWTH Aachen FELASA konform aufgestallt.

Nach 12-stündigem Futterentzug wurden intramuskulär 1 ml 1% Atropin und 2ml/10kg KG Azaperon (Stresnil, Janssen-Cilag, Neuss) appliziert. Nach 15 Minuten wurde 1 ml/10kg KG Ketamin (10% Ketamin, Ceva Tiergesundheit, Düsseldorf) ebenfalls intramuskulär injiziert. Nach Eintritt der Narkose wurde das Tier in Seitenlage auf einen Untersuchungstisch umgelagert und ein Venenverweilkatheter (18 G) in die Ohrrandvene (V. auricularis lateralis) platziert. Das Tier wurde in Rückenlage verbracht und orotracheal unter Sichtkontrolle mittels eines modifizierten Laryngoskops mit verlängertem Spachtel intubiert. Anschließend wurde der Tubus geblockt und die korrekte Position verifiziert. Folgend wurde ein Urinkatheter (Foley-Katheter) in die Blase eingelegt. Mit einem kleinen, vorgewärmten mit Gel benetztem Spreizspekulum wurde die Öffnung der Urethra dargestellt. Das Ostium urethrae externum stellte sich ventral zwischen Vagina und dem Vestibulum vaginae durch die Lagerung auf dem Rücken geringgradig invertiert dar. Der Katheter wurde vorsichtig bis in die Blase vorgeschoben. Der Mandrin wurde entfernt, der Ballon an der Spitze des Katheters mit Kochsalzlösung inflatiert und ein Urinbeutel adaptiert. Das Schwein wurde in Rückenlage auf den OP-Tisch umgelagert und die Hinterbeine in Extensions-Stellung sowie die Vordergliedmaßen in abduzierter Haltung fixiert. Die Narkose wurde über eine kontinuierliche i.v. Applikation Propofol (2% Propofol, MCT Fresenius, Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg) aufrechterhalten, zusätzlich wurde zur Analgesie Fentanyl (Fentanyl ratio, Ratiopharm, Ulm) mit 20-30µg/kg/Std über einen Perfusor i.v. appliziert. Zur Antiaggregation wurden 3000 IE Heparin i.v. sowie 500 mg Aspirin injiziert.

Die Haut im Leisten- und Oberschenkelbereich wurde lege artis geschoren und desinfiziert. Die für den endovaskulären Zugang zu punktierende A. femoralis verläuft zwischen dem Muskel gracilis und M. sartorius, parallel zum Verlauf des M. pectineus unter der Lamina femoralis zusammen mit der Vena femoralis und dem Nervus saphenus. Die A. femoralis wurde ultraschallgesteuert 2cm kaudal der Leiste in einem Winkel von 45° dem Gefäßverlauf folgend punktiert. Bei pulsatilem Rückfluss von Blut wurde in Seldinger Technik eine Katheterschleuse (8 French) eingebracht. Eine heparinisierte Spülung (1000IE/l Heparin) wurde luftblasenfrei angeschlossen und die Schleuse kontinuierlich gespült. Ein entlüfteter Führungskatheter (6 F Envoy MPD, Codman Neuro, Raynham, USA) wurde mit einem

vorgelegtem Führungsdraht (Terumo/Microvention, Tustin, CA, USA) in die Schleuse eingebracht. Der Katheter wurde unter Röntgensichtkontrolle (Axiom Sensis, Siemens Healthcare, Forchheim) über die A. iliaca externa in die Aorta abdominalis bis zur Zwerchfellkuppel vorgeführt. Die A. subclavia sinistra wurde mit dem Draht sondiert und der Katheter bis in die A. axillaris nachgeführt. Der Draht wurde entfernt und mit einer Kontrastmittelapplikation der Gefäßbaum der A. axillaris dargestellt. Ein passendes Gefäß zur Erzeugung eines Aneurysmas wurde ausgewählt. Erzeugung der Aneurysmen und Durchführung der FDS-assistierten Embolisation mittels Mikrosphären siehe Publikation 1 sowie Abbildung 10.

Längsschnitt: Seitenwand-Aneurysma

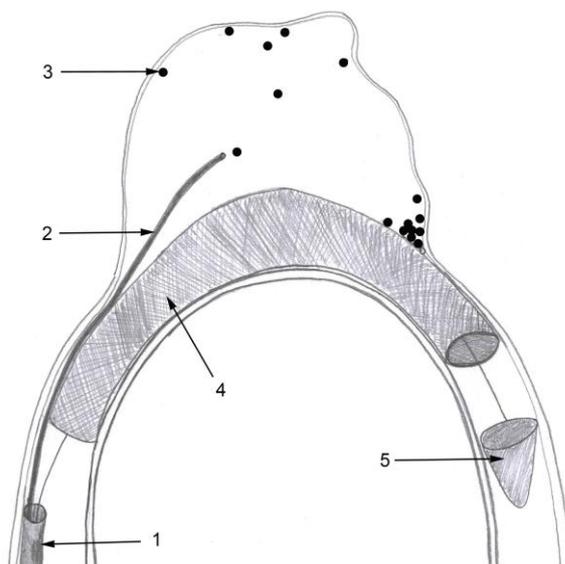
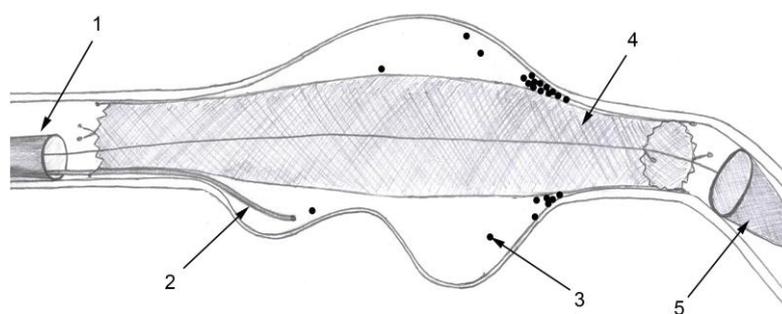


Abb. 10:

Die Abbildung 10 zeigt die schematische Darstellung des Therapieprinzips eines sakkulären und fusiformen Aneurysmas mit der Technik der FDS-gestützten Mikrosphären Embolisation.

Längsschnitt: fusiformes Aneurysma



1 = Führungskatheter
2 = Mikrokatheter
3 = großkalibrierte Mikrosphären

4 = Flow Diverter Stent (FDS)
5 = Filterdraht

IX. Anhang II

Feasibility, Safety, and Efficacy of Flow-Diverting Stent-Assisted Microsphere Embolization of Fusiform and Sidewall Aneurysms

Andrea Nonn, DVM*
 Stefanie Kirschner, DVM‡
 Giovanna Figueiredo, MD*
 Martin Kramer, DVMS
 Omid Nikoubashman, MD*
 Rastislav Pjontek, MD*
 Martin Wiesmann, MD*
 Marc A. Brockmann, MD*‡

AQ : 1 *University Hospital of the RWTH Aachen, Department of Diagnostic and Interventional Neuroradiology, Aachen, Germany; ‡University of Heidelberg, Medical Faculty Mannheim, Department of Neuroradiology, Mannheim, Germany; §Department of Veterinary Clinical Sciences, Small Animal Clinic, Justus-Liebig-University, Giessen, Germany

Correspondence:

Marc A. Brockmann, MD,
 Department of Diagnostic and
 Interventional Neuroradiology,
 University Hospital of the RWTH Aachen,
 Pauwelsstr. 30,
 52074 Aachen,
 Germany.
 E-mail: brockmann@gmx.de

Received, October 10, 2014.

Accepted, January 8, 2015.

Copyright © 2015 by the
 Congress of Neurological Surgeons.

BACKGROUND: Treatment of wide-necked internal carotid artery aneurysms is frequently associated with incomplete occlusion and high recurrence rates. Furthermore, platinum coils cause strong beam-hardening artifacts, hampering subsequent image analyses.

OBJECTIVE: To assess the feasibility, safety, and efficacy of flow-diverting, stent-assisted microsphere embolization of fusiform and sidewall aneurysms in vitro and in vivo.

METHODS: Using a recirculating pulsatile in vitro flow model, 5 different aneurysm geometries (inner/outer curve, narrow/wide neck, and fusiform) were treated (each n = 1) by flow-diverting stent (FDS) implantation and subsequent embolization through a jailed microcatheter using calibrated microspheres (500-900 μm) larger than the pores of the FDS mesh. Treatment effects were analyzed angiographically and by micro computed tomography. The fluid of the in vitro model was filtered to ensure that no microspheres evaded the aneurysm. The experiment was repeated once in vivo.

RESULTS: In vitro, all 5 aneurysms were safely and completely occluded by FDS-assisted microsphere embolization. Virtually complete aneurysm occlusion was confirmed by angiography and micro computed tomography. No microspheres escaped into the circulation. The experiment was successfully repeated in 1 pig with a sidewall aneurysm generated by vessel occlusion. An embolic protection system placed distally of the FDS in vitro and in vivo (each n = 1) contained no microspheres after the embolization. Thus, no microspheres were lost in the circulation, and the use of an embolic protection system seems feasible to provide additional safety.

CONCLUSION: FDS-assisted microsphere embolization of fusiform and sidewall aneurysms is feasible and yields virtually complete aneurysm occlusion while avoiding coil-associated beam-hardening artifacts.

KEY WORDS: Aneurysm, Beads, Embolization, Flow-diverting stent, Microspheres

Neurosurgery 0:1–10, 2015

DOI: 10.1227/NEU.0000000000000687

www.neurosurgery-online.com

Stent-assisted coil embolization has become a well-established technique for the treatment of fusiform and wide-necked intracranial internal carotid artery aneurysms. However, recurrence rates higher than 30% have been reported.¹⁻⁵ Reasons for aneurysm recurrence or incomplete embolization include complex anatomy, disadvantageous flow profile, as well as relatively low coil packing density (mean, 22.5%²), with the highest reported filling factors of \sim 40%. Depending on the aneurysm geometry, placement of coils within all of the small

edges of the aneurysm neck is difficult. This applies especially to giant aneurysms, with remnants being reported in up to 64.4%.³

Thus, alternative approaches including aneurysm embolization with liquid agents like Onyx in combination with a balloon-remodeling technique were considered.⁶⁻⁹ Currently, flow-diverting stents (FDSs) have been used for the treatment of intracranial aneurysms, either as a stand-alone technique or in combination with coil embolization.¹⁰⁻¹² Still, incomplete occlusion and recurrence of aneurysms and delayed aneurysm rupture have been reported.¹³⁻¹⁶ Yet another disadvantage of FDSs is that recatheterization through the densely woven FDS mesh for retreatment of recurrent or incompletely

ABBREVIATIONS: FDS, flow-diverting stent; PED, Pipeline Embolization Device

embolized aneurysms is impossible. Furthermore, stenting requires sufficient platelet inhibition, which might counteract aneurysm thrombosis, thus supporting incomplete thrombosis and aneurysm recurrence. Finally, embolization with platinum coils or Onyx impedes computed tomography–based evaluation of aneurysms and adjacent vessels due to beam-hardening artifacts.^{17,18}

To improve acute and chronic aneurysm occlusion rates in wide-necked, giant, or fusiform aneurysms; to achieve a rather high filling factor; and to improve the assessability of the treated parent vessel and aneurysm in cross-sectional CT imaging, we assessed the safety and feasibility of a novel approach for endovascular aneurysm treatment combining FDS implantation with microsphere embolization. Results of the first in vitro and in vivo experiments are reported here, and the benefits, safety measures, and future perspectives of this method are discussed.

METHODS

Pulsatile In Vitro Circulation Model

A recently described in vitro circular flow model was used.¹⁹ The setup comprised a programmable peristaltic pump to simulate physiological pulsatile blood flow with physiological arterial pressure curves. A mixture of distilled water and 46% glycerin (glycerin 85%; Caesar & Loretz GmbH, Hilden, Germany) was used as a human blood substitute, mimicking a bloodlike viscosity of 3.75 mPA/s at room temperature. For each experiment, the solution was freshly prepared to avoid changes in viscosity due to contamination by saline solution/contrast agent.

In Vitro Aneurysm Models

[T1] Five different silicon aneurysm models (provided by Covidien/ev3, Irvine, California) with different morphologies (Table) were used for the experiments. The parent vessel diameter was 4.3 mm in all models.

Flow-Diverting Stents

Experiments were performed with different types of FDSs, including the FRED (Flow Re-Direction Device; Terumo/Microvention, Tustin, California) and Pipeline Embolization Device (PED) (Covidien/ev3). FDSs were suited for a nominal parent vessel diameter of 4.5 mm and of sufficient lengths.

TABLE. Geometry of Aneurysm Models Used for the In Vitro Experiments

Aneurysm Morphology	Dome/Neck Diameter, mm	Parent Vessel Diameter, mm
Narrow-necked aneurysm straight parent vessel	12/6.9	4.3
Narrow-necked aneurysm outer curve	12.6/11.5	4.3
Wide-necked aneurysm inner curve	13/19	4.3
Wide-necked aneurysm outer curve	13/19	4.3
Fusiform aneurysm	18/31 length	4.3

Microspheres

Size-calibrated microspheres from different manufacturers were used. These included Bead Block microspheres (diameters of 500–700 and 700–900 μm ; Terumo/Microvention), Embozene Color-Advanced Microspheres (CeloNova BioSciences Inc, Newnan, Georgia) with diameters of 700 and 900 μm , and Embosphere microspheres 500 to 700 μm and 700 to 900 μm (Merit Medical, Roissy en France, France).

Technical Aspects: FDS-Assisted Microsphere Embolization

In Vitro

All in vitro experiments were performed using a biplane angiography unit (Axiom Artis Zee; Siemens Healthcare, Forchheim, Germany). Intra-aneurysmal flow dynamics were assessed by standardized contrast injections (iomeprol, 40 mL/s; injection time, 0.2 s; maximal injection volume, 8 mL) into the flow model before and after FDS implantation, as well as during and after microsphere embolization. The high injection rate was chosen to provide a short bolus with strong contrast.

A microcatheter (2.8-French Progreat; Terumo/Microvention or Rebar 027; Covidien/ev3) was advanced into the aneurysm dome via Synchro Soft microwire (Stryker, West Valley City, Utah). A second microcatheter was advanced into the parent vessel distal to the aneurysm for subsequent FDS implantation. The first microcatheter was jailed by implantation of the AQ : 5 FDS. FDSs were placed providing sufficient overlap (minimum, 5 mm) of the aneurysm neck to both sides. The following combinations of FDSs and microcatheters for implantation were used: FRED (Flow Re-Direction Device) through a Headway 27 microcatheter (Terumo/Microvention) and PED through a Marksman microcatheter (Covidien/ev3). For embolization of the fusiform aneurysm, 2 FDSs were implanted using a telescoping technique.

After confirming correct placement of the FDS and intra-aneurysmal catheter position, microspheres mixed with nonionic contrast agent were slowly injected through the jailed microcatheter into the aneurysm. The embolization process was controlled by fluoroscopy during the injection and repeated contrast applications into the parent vessel proximal to the aneurysm. Embolization was stopped when complete occlusion of the aneurysm with microspheres was achieved. The jailed microcatheter was very carefully flushed with 3 mL of sodium chloride solution before slowly removing it while aspirating the microcatheter.

In Vivo

The experiment was repeated in vivo once using a C-arm x-ray unit (Axiom Sensis; Siemens Healthcare). The experiment was carried out after receiving approval of the local ethics committee. Institutional guidelines for animal welfare and experimental conduct were followed. A German Landrace pig (weighing 50 kg) received premedication with azaperone (Stresnil; Janssen-Cilag, Neuss, Germany) and ketamine (Ketamin 10%; Ceva Tiergesundheit, Düsseldorf, Germany) followed by intubation. The animal was mechanically ventilated with an oxygen-air mixture. Anesthesia was maintained with propofol (Propofol 2% MCT Fresenius; Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg, Germany). Fentanyl (Fentanyl Ratio; Ratiopharm, Ulm, Germany) was continuously administered as analgesia. Acetylsalicylic acid (500 mg) and heparin (4000 IU) were administered intravenously to prevent thrombotic events. An aneurysm was generated by occlusion of a branching vessel of the forelimb using platinum coils.

A 2.8-French Progreat catheter was jailed in the aneurysm dome by placing an FDS over the aneurysm neck. An embolic protection system (FilterWire EZ; Boston Scientific Corporation, Natick, Massachusetts) was placed in the parent vessel distal to the stent, increasing the sensitivity to detect lost microspheres. Digital subtraction angiography series before embolization ensured that the aneurysm was still perfused after treatment with the FDS. After microsphere embolization, contrast series were repeated to ensure complete occlusion of the aneurysm. The embolic protection system was retrieved and thoroughly inspected for lost microspheres.

Intra-aneurysmal Pressure Measurements

Pressure curves were monitored during an *in vitro* experiment as recently described.¹⁹ Briefly, a 22-gauge intravenous catheter was inserted in the silicone aneurysm dome (through the aneurysm wall). Pressure was measured before, during, and after microsphere embolization using calibrated anesthesiology equipment (IntelliVue MP70; Philips Medical Systems, Boeblingen, Germany).

Postprocedural Assessment of the Aqueous Glycerol Solution

To ensure that no microspheres were washed out of the aneurysm during the *in vitro* experiments, the aqueous glycerol solution of the circular flow model was filtrated (filter pore size, 0.45 μm). Additionally, the whole tubing system was flushed once with saline solution, which likewise was filtered and visually inspected for microspheres, which are easily recognizable to the naked eye.

Time-Density Curve Measurements

The influence of microsphere embolization on intra-aneurysmal contrast inflow was semiquantitatively characterized *in vitro*, digital subtraction angiography series were imported using ImageJ software (National Institutes of Health, Bethesda, Maryland), and regions of interest were placed within the aneurysm dome and the parent vessel proximal to the aneurysm neck. Changes in density during contrast inflow and washout were mapped in time-density curves after implantation of the FDS and after partial and complete microsphere embolization.

Micro Computed Tomography

To evaluate the distribution of microspheres within the aneurysm and the degree of aneurysm occlusion, micro computed tomography was performed using an industrial x-ray inspection system (Y. Fox; Yxlon International, Hannover, Germany). The tube parameters were set at 80 kV and 37.5 μA (focal spot size, 5 μm). Images were acquired at 30 frames per second while continuously rotating the aneurysm by 360° at a constant speed for 33 s, resulting in a total of 1000 projections per scan. To improve visualization of the microspheres within the aneurysm, the parent vessel was flushed with a nonionic CT contrast agent (iopamidol 300 diluted 1:1 with saline solution) and incubated for 6 hours after the contrast agent could slowly be distributed between the microspheres.

RESULTS

Procedural Safety of FDS-Assisted Microsphere Embolization

Using the described technique, all 5 of the aneurysms with different geometries listed in the Table were successfully embolized

($n = 1$ for each geometry). In the *in vitro* experiments (Figures 1-4), [F1 – F4] no microspheres were detected within the recirculating fluid. To ensure the feasibility of microsphere detection by fluid filtration (to avoid false-negative results), in a separate experiment, a predefined number of microspheres was injected in the pulsatile flow model and recirculated for 30 minutes. All of the injected microspheres were successfully detected after filtration (ie, 100% detection rate).

In 1 *in vitro* experiment (not shown) and in the *in vivo* experiment (Figure 5), an embolic protection system (FilterWire EZ, Boston Scientific Corporation) was placed distal to the aneurysm before starting microsphere embolization to see whether this maneuver was able to provide additional periprocedural safety and to detect extra-aneurysmal microspheres. The maneuver was feasible *in vivo* and *in vitro*, and no microspheres were detected within the filter in both settings. *In vivo*, thorough rinsing and inspection of the embolic protection system used during the *in vivo* experiment likewise showed that no microspheres were lost during treatment (Figure 5F). [F5]

In 1 experiment, however, we observed failure of the proposed technique due to an interesting mechanism: a fusiform aneurysm of a straight parent vessel was treated with a telescoping stent technique and subsequent microsphere embolization. After successfully completing embolization, a high-pressure injection of contrast agent using an injection pump (8 mL within 0.2 s) was performed (as with all the other *in vitro* experiments). In this case, we observed an “accordion-like” compression of the proximal part of the distal FDS by the pressure wave preceding the contrast agent as it reached the parent vessel. This pressure wave induced temporary compression of the distal FDS (as observed on high temporal resolution imaging), which resulted in a loss of microspheres in the circulation model. It remains questionable whether this mechanism would also apply *in vivo* because (1) proximal high-power injections at the described injection rates would not be applied, (2) interaction of the stents and microspheres with blood coagulation products would provide a more stable bonding between these components than a slippery glycerin solution, and (3) a fusiform aneurysm ideally would be covered with a single long flow diverter, which was not available to us at the time of this experiment.

Efficacy of FDS-Assisted Microsphere Embolization

In all aneurysms, a filling factor of virtually 100% was reached, confirmed by digital subtraction angiography (Figures 1A and 2-5), optical inspection (Figure 1B), as well as micro computed tomography CT (Figures 1C and 1D). Before treatment, all aneurysms showed a strong and fast contrast agent inflow into the aneurysm followed by a rapid washout, which was reduced but still evident after implantation of the FDS. In all cases, microsphere embolization resulted in near cessation of contrast inflow into the aneurysm, as illustrated in the respective time-density curves (Figure 6). [F6]

Interestingly, in some cases, the injection of a small number of microspheres (far less than needed for complete embolization) already induced a strong reduction of contrast agent inflow. The

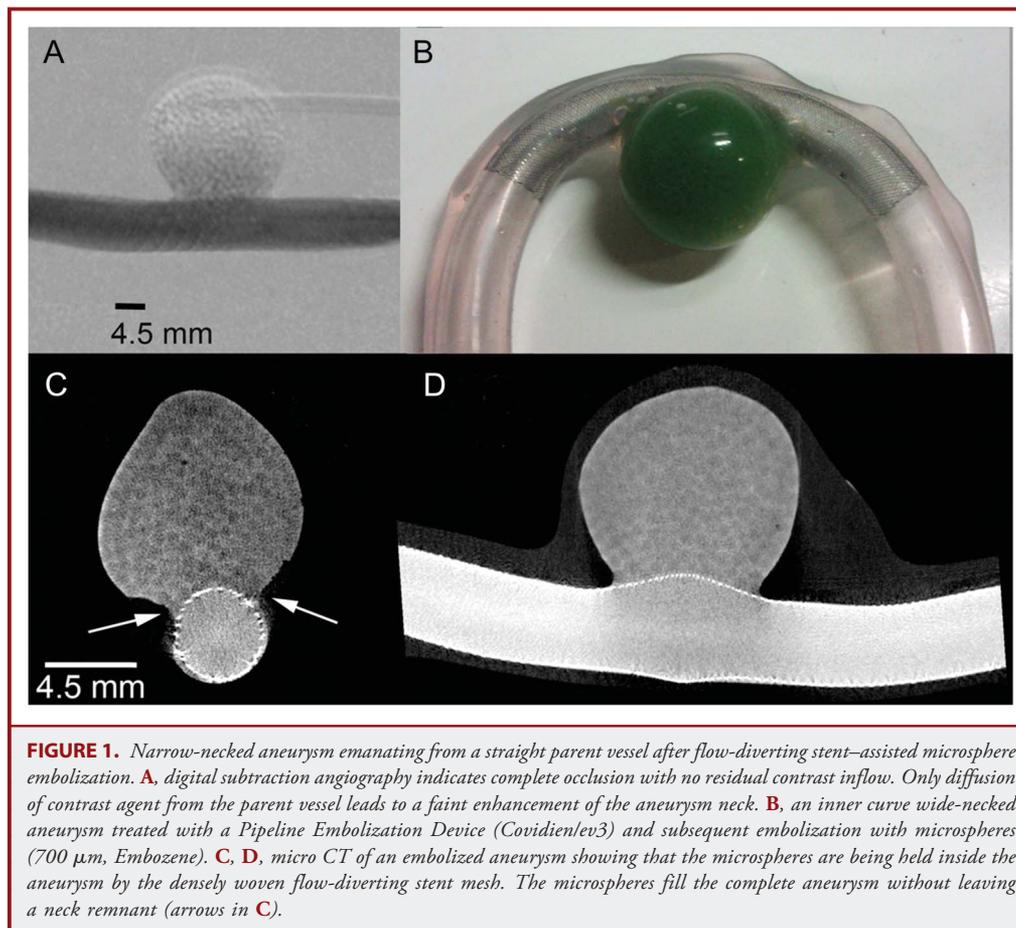


FIGURE 1. Narrow-necked aneurysm emanating from a straight parent vessel after flow-diverting stent–assisted microsphere embolization. **A**, digital subtraction angiography indicates complete occlusion with no residual contrast inflow. Only diffusion of contrast agent from the parent vessel leads to a faint enhancement of the aneurysm neck. **B**, an inner curve wide-necked aneurysm treated with a Pipeline Embolization Device (Covidien/ev3) and subsequent embolization with microspheres (700 μ m, Embosphere). **C**, **D**, micro CT of an embolized aneurysm showing that the microspheres are being held inside the aneurysm by the densely woven flow-diverting stent mesh. The microspheres fill the complete aneurysm without leaving a neck remnant (arrows in **C**).

microspheres accumulated on the outside of the FDS mesh, as if being “aspirated” by the parent vessel (arrows in Figures 2 and 3), hereby reducing the intra-aneurysmal flow. After complete microsphere embolization, only minimal diffusion of contrast agent from the parent vessel into the aneurysm was observed (Figures 2 and 4).

Influence on Intra-aneurysmal Blood Pressure

The static mean intra-aneurysmal pressure was recorded in 1 wide-necked inner curve aneurysm. No relevant changes in mean static intra-aneurysmal pressure before (89 mm Hg) and after FDS placement (89 mm Hg) as well as before and after embolization with microspheres were recorded (88 mm Hg).

DISCUSSION

The reported rates of complete aneurysm occlusion after endovascular treatment are 26% to 40% directly after the intervention, increasing to 50% to 67% on follow-up examinations.^{1,3,20} Retreatment has been reported to be required in 4.7% to 6% of cases.^{1,20,21} For giant aneurysms, neck remnant rates as high as 64.4% and recurrence rates as high as 35% to 39% have

been reported.^{3,21} To improve occlusion rates, alternative techniques such as liquid embolization using Onyx in combination with a balloon-remodeling technique have been tested, and occlusion rates of 47% to 55% for large and giant aneurysms have been reported.⁶ Embolization with Onyx, however, did not culminate in widespread use. Furthermore, Onyx and platinum coils cause strong artifacts on CT imaging that hamper subsequent post-interventional assessment of the aneurysm and parent vessel.^{17,18}

To improve vessel remodeling and occlusion rates, treatment with FDSs has been proposed.^{13,19,22} Complete aneurysm occlusion using FDSs has been reported in as many as 76% for giant aneurysms and in as many as 74% for large aneurysms.¹³ However, even if used in combination with coil embolization, complete and stable occlusion still is not feasible in quite a number of cases. One of the reasons for incomplete aneurysm occlusion is the difficulty to completely fill large aneurysms with platinum coils, leaving no aneurysm remnant as a potential source for recurrence. Furthermore, the relatively low filling factors of usually less than 40% achievable by coil embolization allow compaction of coil packages, which again is associated with aneurysm recurrence.²³

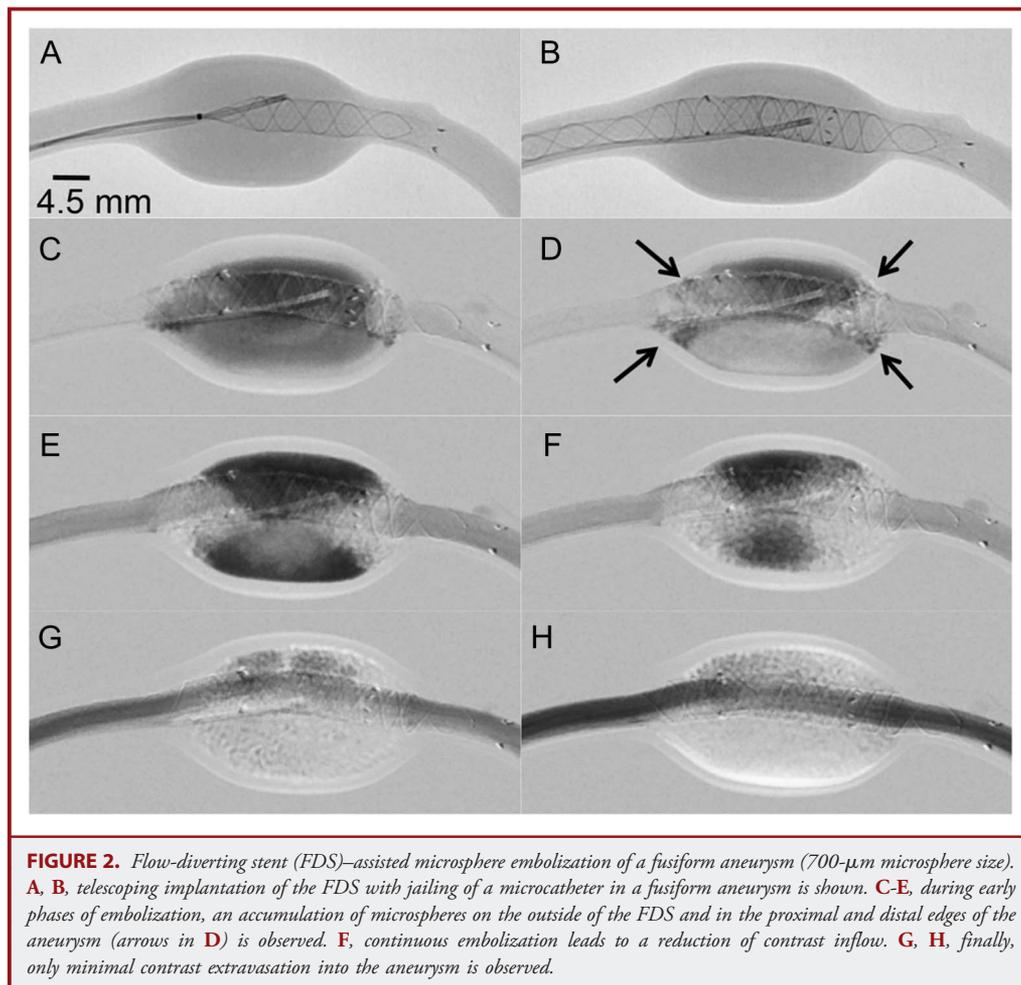


FIGURE 2. Flow-diverting stent (FDS)-assisted microsphere embolization of a fusiform aneurysm (700- μ m microsphere size). **A, B,** telescoping implantation of the FDS with jailing of a microcatheter in a fusiform aneurysm is shown. **C-E,** during early phases of embolization, an accumulation of microspheres on the outside of the FDS and in the proximal and distal edges of the aneurysm (arrows in **D**) is observed. **F,** continuous embolization leads to a reduction of contrast inflow. **G, H,** finally, only minimal contrast extravasation into the aneurysm is observed.

To further improve occlusion rates of large, wide-necked or giant, and fusiform aneurysms, we evaluated the use of FDS in combination with microspheres of defined diameters. Technically, the injected microspheres will be held back inside the aneurysm by the FDS because they are larger than the pores of the densely woven FDS mesh. There are many advantages of this approach. First, we observed a virtually 100% complete embolization of the aneurysm, leaving no edges of the aneurysm unfilled. Accordingly, this would leave no aneurysm remnants from which recurrent aneurysms could develop. This hypothesis, however, remains to be verified in longitudinal in vivo experiments. Also, the high filling factors and stability of the microspheres used should resist mechanisms comparable to coil compaction. The use of nonmetallic microspheres prevents imaging artifacts as seen after coil embolization or treatment with Onyx, thereby allowing unhindered assessability of the stented parent vessel and the aneurysm. Another potential benefit of microsphere embolization is immediate complete aneurysm occlusion, even in patients treated with dual-platelet inhibition or in patients with blister-like aneurysms, which

might not be treated well using platinum coils. Definite complete aneurysm occlusion is also of relevance because after placement of an FDS, repeated coil embolizations are not feasible because the dense FDS mesh usually prevents recatheterization of the aneurysm dome with a microcatheter. Finally, one can speculate whether the reported subacute or delayed rupture of aneurysms treated with FDS might be prevented by the use of microspheres. Despite these issues, microsphere embolization is relatively easy, fast, and less costly compared with embolization using platinum coils. Further modifications of this technique (eg, coating or loading of microspheres with therapeutic substances to reduce or increase local inflammatory responses, the use of biodegradable microspheres to reduce a possible mass effect) are conceivable.

The use of spherical, calibrated, nonresorbable polyvinyl alcohol microspheres has been described for embolization of uterine leiomyomas,²⁴⁻³⁰ vascular malformations,^{31,32} and malignant tumors (eg, renal tumors).^{29,33} Whereas the non-calibrated, irregularly shaped precursors of the microspheres used showed disadvantages such as promotion of catheter

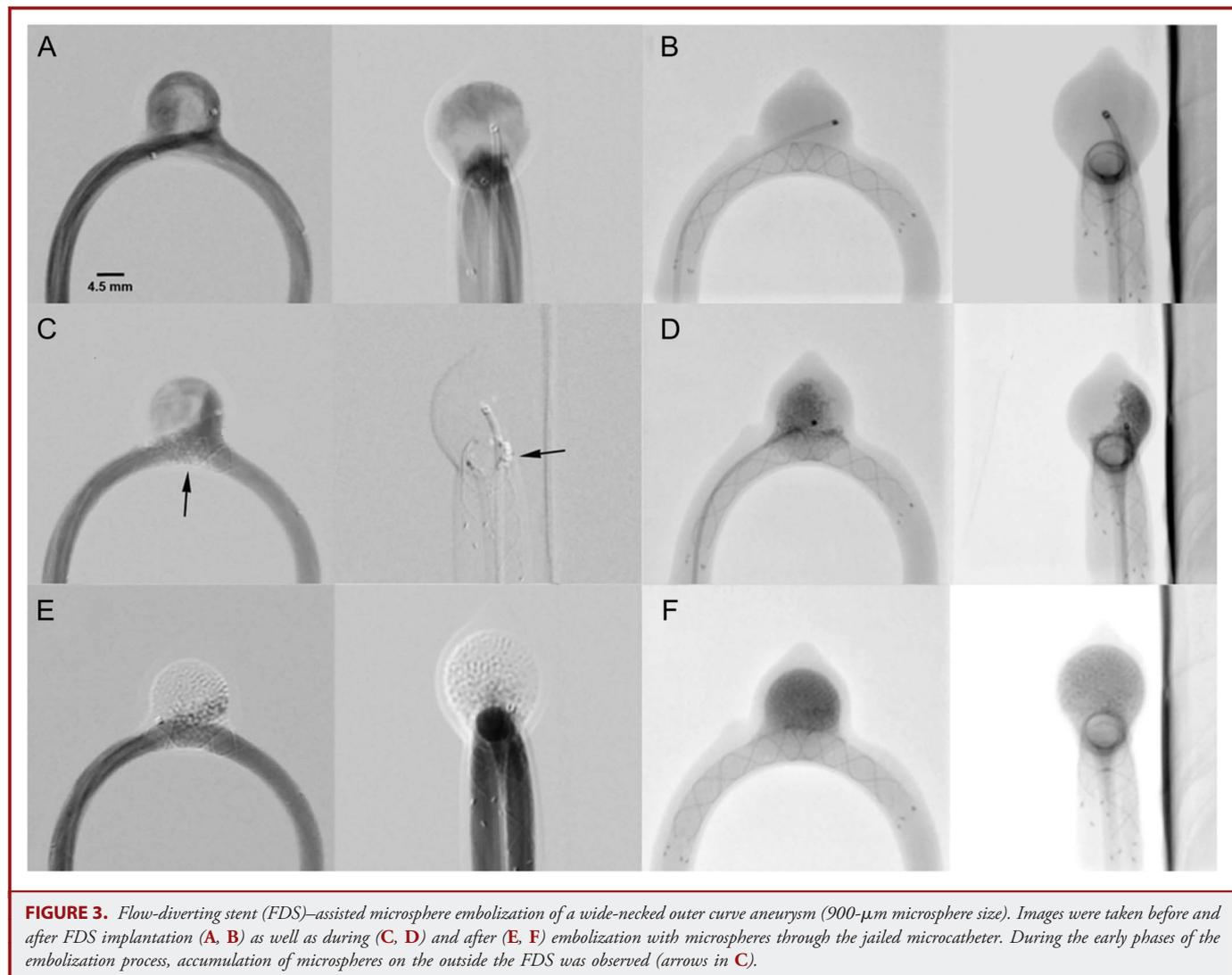


FIGURE 3. Flow-diverting stent (FDS)-assisted microsphere embolization of a wide-necked outer curve aneurysm (900- μm microsphere size). Images were taken before and after FDS implantation (A, B) as well as during (C, D) and after (E, F) embolization with microspheres through the jailed microcatheter. During the early phases of the embolization process, accumulation of microspheres on the outside the FDS was observed (arrows in C).

clogging, incomplete occlusion of target vessels, and unpredictable behavior (in settings different from aneurysm embolization),^{29,34} the microspheres used in the substudy were of a round to ovoid shape, slightly compressible, and of a calibrated size, which is of importance to ensure that none of the spheres protrude or migrate through the FDS mesh. Weak inflammatory and foreign body reactions have been reported in long-term studies after experimental liver embolization.³⁵⁻³⁷ To date, there are no long-term results for aneurysm embolization using these particles.

Although at first glance microsphere embolization of aneurysms may appear hazardous in the cerebral circulation, our investigations showed the feasibility and safety of this technique. One critical point for safe microsphere embolization is a sufficient difference in size of the microspheres and the pore size of the FDS mesh. In this context, it is of importance to know that calibrated

microspheres from most manufacturers are compressible by as much as 30% to optimize passage through a microcatheter.³⁸ With the smallest microspheres used in our experiments measuring 500 to 700 μm , the smallest possible size of these microspheres is 350 μm , which is still larger than an FDS pore size less than 200 μm (depending on the FDS used). Another important technical aspect is the correct placement of the FDS with a sufficient overlap proximal and distal to the aneurysm neck. Although we initially considered the gap between the FDS and the vessel wall at the side of the jailed microcatheter to be a potential “escape route” for microspheres, we found that no microspheres were lost during implantation. Thus, the antegrade blood flow itself seems sufficient to prevent a loss of microspheres in the circulation via this route. Thus, the use of a proximal balloon for safety purposes might even be disadvantageous because it would reduce the antegrade flow

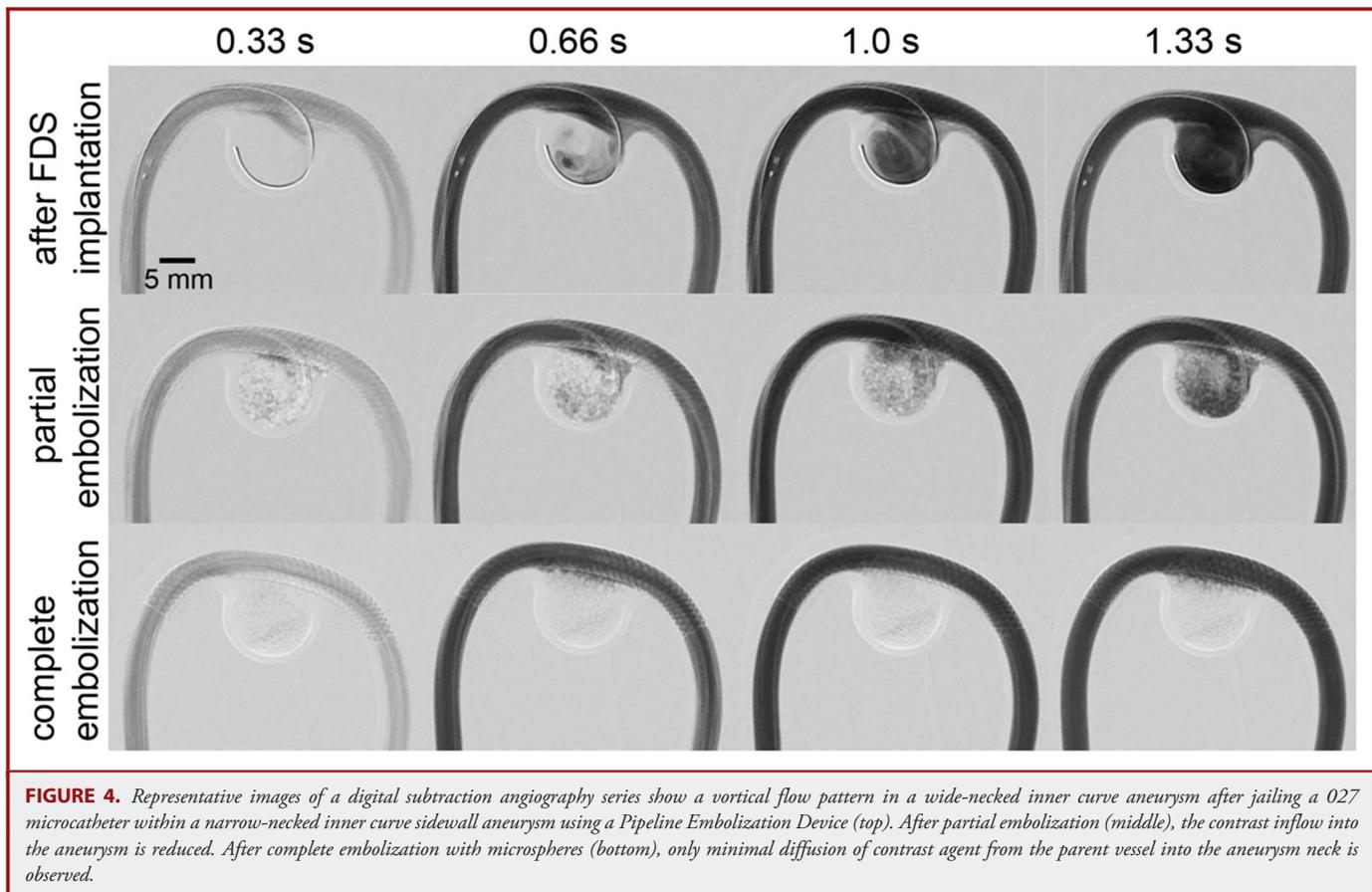


FIGURE 4. Representative images of a digital subtraction angiography series show a vortical flow pattern in a wide-necked inner curve aneurysm after jailing a 027 microcatheter within a narrow-necked inner curve sidewall aneurysm using a Pipeline Embolization Device (top). After partial embolization (middle), the contrast inflow into the aneurysm is reduced. After complete embolization with microspheres (bottom), only minimal diffusion of contrast agent from the parent vessel into the aneurysm neck is observed.

at the side of the jailed microcatheter. To further increase the safety of this technique, we also evaluated the additional use of an embolic protection system placed distal to the aneurysm within the parent vessel. We found this to be feasible in vitro and in vivo, but based on our current experience, it should not be required because no microspheres were lost in the circulation in our experiments.

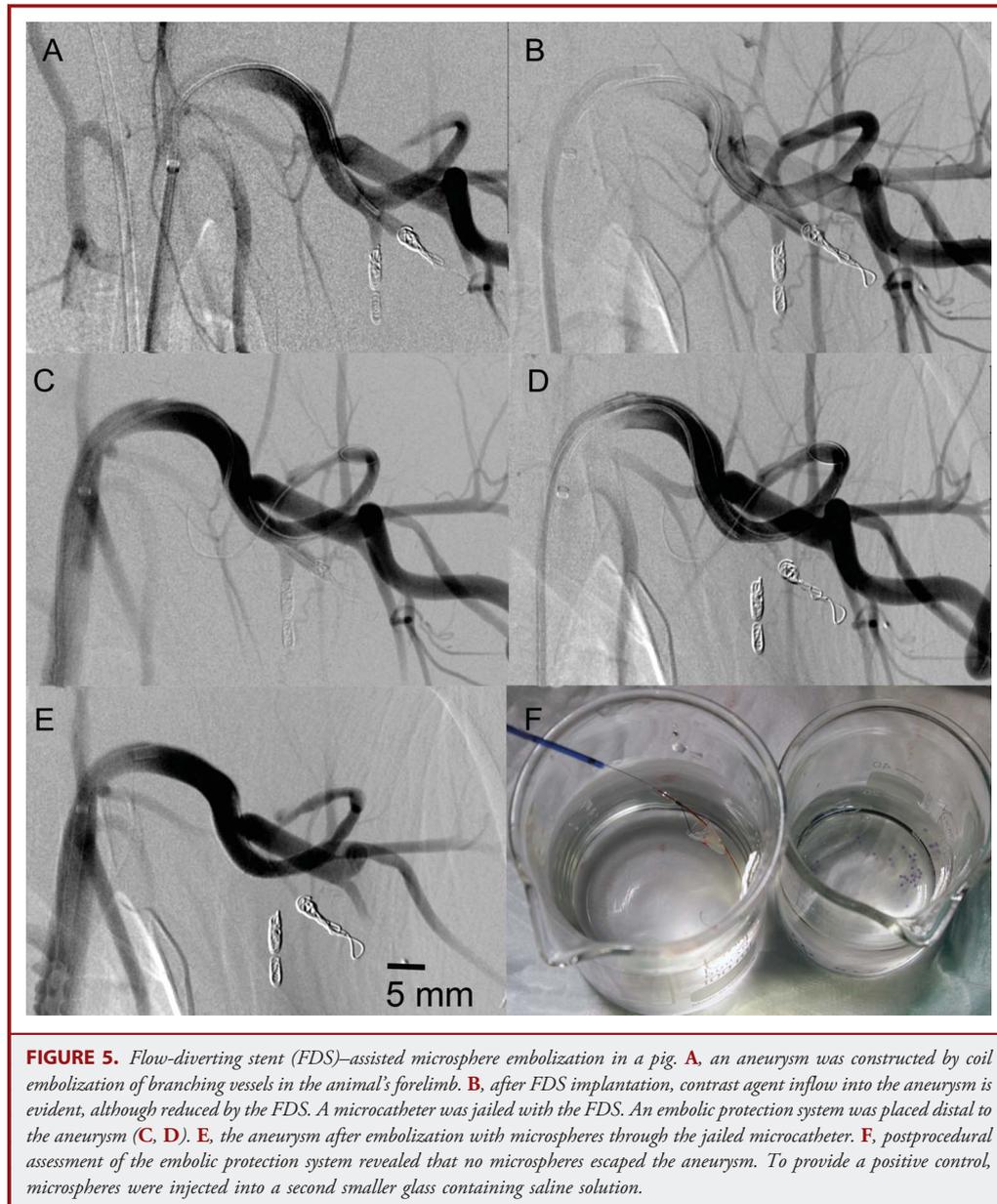
Technically, we did not notice any relevant differences between the in vivo and in vitro experiments except that for the in vivo experiment, we used an older angiography suite, which had, compared with the normally used state-of-the-art suite, slightly reduced image quality. We thus were not able to really see single microspheres as we did in vitro; however, intermittent contrast administration was sufficient to safely judge the progress of embolization. In this context, it might well be possible that aneurysm occlusion was reached earlier in in vivo than in the in vitro experiments because fewer microspheres were required to achieve intra-aneurysmal thrombosis. This point remains to be clarified in future experiments. Furthermore, we did not experience any significant differences when deploying the microspheres in a fusiform or a sidewall aneurysm. Only the distribution of the spheres within the

differently shaped aneurysms varied, as shown in Figures 2 through 4.

The influence of an FDS on intra-aneurysmal pressure has been discussed in several articles.¹⁹ The majority of studies conclude that implantation of FDSs usually does not lead to acute changes in intra-aneurysmal pressure, whereas in special settings (eg distal FDS-induced stenosis), an increase in intra-aneurysmal pressure still might be conceivable.¹⁴ We performed pressure measurements in only 1 aneurysm (because in our setting, pressure measurement is associated with puncture of the silicone aneurysm wall). The mean arterial static blood pressure did not notably change before, during, and after embolization with microspheres in our in vitro model. An acute reduction of bleeding risk due to immediate thrombosis of the aneurysm, however, can be expected, but again remains to be verified in vivo.

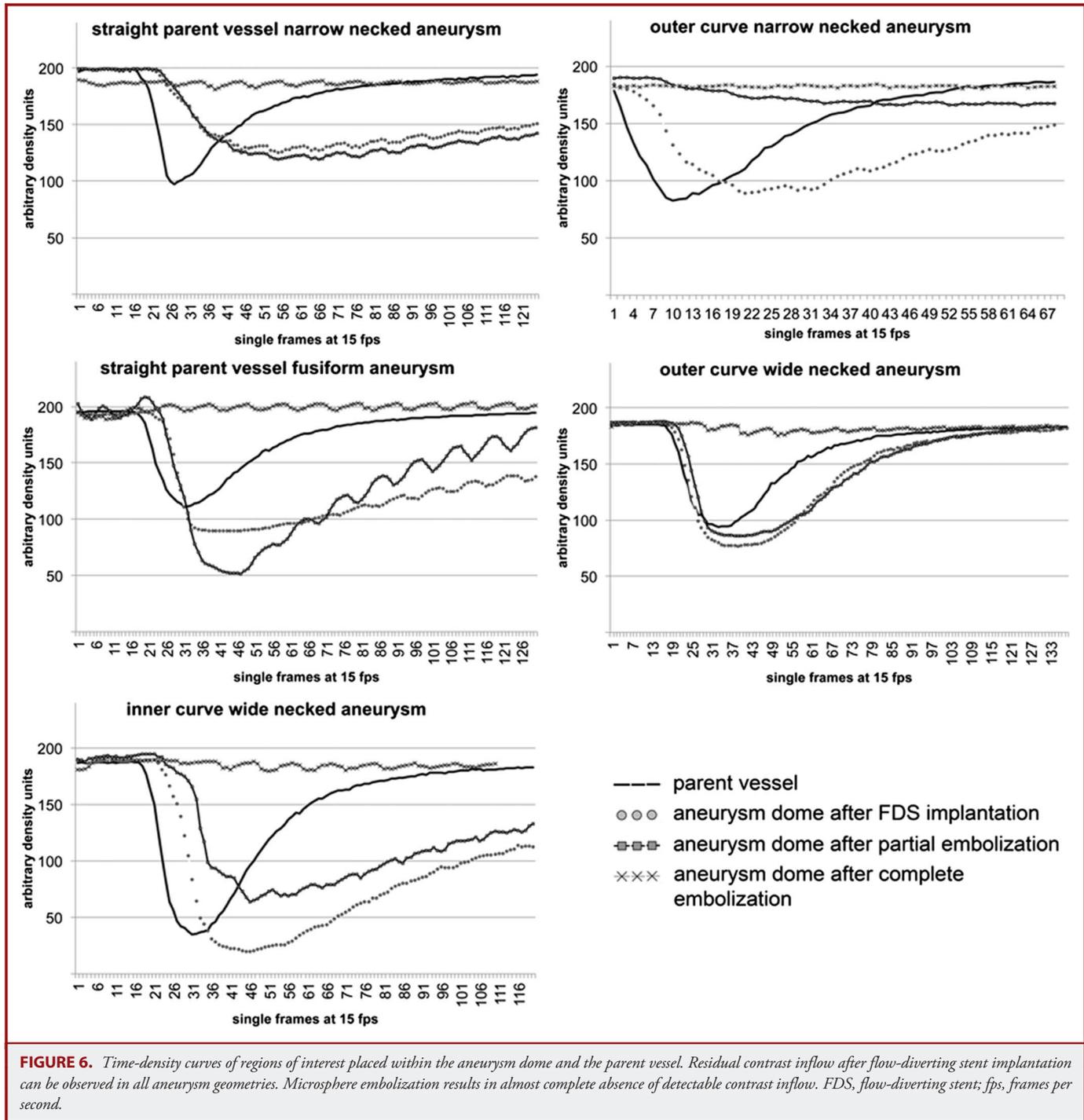
Limitations

A general limitation of the proposed technique is the somewhat restricted field of application: the technique can only be applied safely in sidewall or fusiform aneurysms with no relevant perforators or larger vessels emanating from the



aneurysm or the aneurysm neck. Furthermore, for embolization with 500 to 900 μm microspheres, a 027 microcatheter is required. In most cases, however, targeted aneurysms would be quite large anyway, so that using a 027 microcatheter should not be a problem. Another limitation of the study is the relatively small nonrepresentative sample size. In addition, more realistic *in vivo* models and ideally those that could be followed for aneurysm recurrence (including histological analyses of embolized aneurysms at different time points) would be needed to further show the safety and efficacy of this technique before exploring it in humans.

Regarding the use of microspheres for aneurysm embolization, other points should be kept in mind. Microspheres, for example, may occlude a catheter, thereby ending the embolization session. We experienced this problem *in vitro* once and solved it by advancing a microwire carefully through the microcatheter. Although we noticed no problem during or after this procedure, we retrospectively hypothesized whether this maneuver may also result in fragmentation of microspheres. In this context, fragmentation of microspheres likewise may also happen when injecting spheres through a not completely opened 3-way faucet at high shear forces.



Another yet unsolved question is what would happen if aneurysm rupture occurs during microsphere embolization. This scenario also needs to be tested by, for example, subarachnoid injection of particles in an animal model. One may speculate that some or most of the particles might spread

throughout the subarachnoid space or even might be kept in place by a blood clot. However, in such a case, it should be possible to switch from microsphere to coil embolization through a 027 microcatheter using volume coils that can be detached mechanically.

CONCLUSION

FDS-assisted microsphere embolization of fusiform and sidewall aneurysms can be performed safely while yielding immediate and virtually complete aneurysm occlusion without causing the beam hardening artifacts usually encountered after coil embolization. Longitudinal in vivo studies are required to gain further insights in this novel technical approach.

AQ : 6 Disclosures

Martin Wiesmann is a consultant for Stryker Neurovascular, has received travel support and educational grants from Covidien and Penumbra, and has received educational grants from Codman Neuro, AB Medica, Phenox, Acandis, and Microvention. Marc A. Brockmann has received travel support and educational grants from Stryker Neurovascular and Covidien. The other authors have no personal, financial, or institutional interest in any of the drugs, materials, or devices described in this article. Materials (microcatheters, microwires, aneurysm models, and microspheres) used in this study were kindly provided by the companies indicated in the Methods section.

REFERENCES

- Fields JD, Brambrink L, Dogan A, et al. Stent assisted coil embolization of unruptured middle cerebral artery aneurysms. *J Neurointerv Surg*. 2013;5(1):15-19.
- Leng B, Zheng Y, Ren J, Xu Q, Tian Y, Xu F. Endovascular treatment of intracranial aneurysms with detachable coils: correlation between aneurysm volume, packing, and angiographic recurrence. *J Neurointerv Surg*. 2013;5:595-599.
- Murayama Y, Nien YL, Duckwiler G, et al. Guglielmi detachable coil embolization of cerebral aneurysms: 11 years' experience. *J Neurosurg*. 2003;98(5):959-966.
- Raymond J, Guilbert F, Weill A, et al. Long-term angiographic recurrences after selective endovascular treatment of aneurysms with detachable coils. *Stroke*. 2003;34(6):1398-1403.
- McLaughlin N, McArthur DL, Martin NA. Use of stent-assisted coil embolization for the treatment of wide-necked aneurysms: a systematic review. *Surg Neurol Int*. 2013;4:43.
- Molyneux AJ, Cekirge S, Saatci I, Gál G. Cerebral Aneurysm Multicenter European Onyx (CAMEO) trial: results of a prospective observational study in 20 European centers. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004;25(1):39-51.
- Bogason ET, Patel AS, Cockroft KM. Endovascular embolization by parent artery reconstruction of a symptomatic fusiform posterior cerebral artery aneurysm using Onyx HD-500: a neurointerventional report. *J Neuroimaging*. 2013;23(4):518-522.
- Piske RL, Kanashiro LH, Paschoal E, Agner C, Lima SS, Aguiar PH. Evaluation of Onyx HD-500 embolic system in the treatment of 84 wide-neck intracranial aneurysms. *Neurosurgery*. 2009;64(5):E865-E875; discussion E875.
- La Barge DV III, Ng PP, Stevens EA, Friedline NK, Kestle JR, Schmidt RH. Extended intracranial applications for ethylene vinyl alcohol copolymer (Onyx): mycotic and dissecting aneurysms. Technical note. *J Neurosurg*. 2009;111(1):114-118.
- Cinar C, Bozkaya H, Oran I. Endovascular treatment of cranial aneurysms with the pipeline flow-diverting stent: preliminary mid-term results. *Diagn Interv Radiol*. 2013;19(2):154-164.
- Cinar C, Oran I, Bozkaya H, Ozgiray E. Endovascular treatment of ruptured blister-like aneurysms with special reference to the flow-diverting strategy. *Neuroradiology*. 2013;55(4):441-447.
- Becske T, Kallmes DF, Saatci I, et al. Pipeline for uncoilable or failed aneurysms: results from a multicenter clinical trial. *Radiology*. 2013;267(3):858-868.
- Brinjikji W, Murad MH, Lanzino G, Cloft HJ, Kallmes DF. Endovascular treatment of intracranial aneurysms with flow diverters: a meta-analysis. *Stroke*. 2013;44(2):442-447.
- Cebral J, Mut F, Raschi M, et al. Aneurysm rupture following treatment with flow-diverting stents: computational hemodynamics analysis of treatment. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011;32(1):27-33.
- Kulcsar Z, Houdart E, Bonafe A, et al. Intra-aneurysmal thrombosis as a possible cause of delayed aneurysm rupture after flow-diversion treatment. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011;32(1):20-25.
- Turowski B, Macht S, Kulcsar Z, Hänggi D, Stummer W. Early fatal hemorrhage after endovascular cerebral aneurysm treatment with a flow diverter (SILK-Stent). *Neuroradiology*. 2011;53(1):37-41.
- Masaryk AM, Frayne R, Unal O, Rappe AH, Strother CM. Utility of CT angiography and MR angiography for the follow-up of experimental aneurysms treated with stents or Guglielmi detachable coils. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000;21(8):1523-1531.
- McCoy MR, Cruise GM, Killer M. Angiographic and artefact-free computed tomography imaging of experimental aneurysms embolised with hydrogel filaments. *Eur Radiol*. 2010;20(4):870-876.
- Kerl HU, Boll H, Fiebig T, et al. Implantation of pipeline flow-diverting stents reduces aneurysm inflow without relevantly affecting static intra-aneurysmal pressure. *Neurosurgery*. 2014;74(3):321-334.
- Johnson AK, Heiferman DM, Lopes DK. Stent-assisted embolization of 100 middle cerebral artery aneurysms: clinical article. *J Neurosurg*. 2013;118(5):950-955.
- Chalouhi N, Tjoumakaris S, Gonzalez L, et al. Coiling of large and giant aneurysms: complications and long-term results of 334 cases. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014;35(3):546-552.
- Pierot L, Wakhloo AK. Endovascular treatment of intracranial aneurysms current status. *Stroke*. 2013;44(7):2046-2054.
- Byrne JV, Sohn M-J, Molyneux AJ. Five-year experience in using coil embolization for ruptured intracranial aneurysms: outcomes and incidence of late rebleeding. *J Neurosurg*. 1999;90(4):656-663.
- Pelage JP, Le Dref O, Beregi JP, et al. Limited uterine artery embolization with trisacryl gelatin microspheres for uterine fibroids. *J Vasc Interv Radiol*. 2003;14(1):15-20.
- Radeleff B, Rimbach S, Kauffmann G, Richter G. Risk and complication rate of uterine fibroid embolization (UFE) [in German]. *Radiologe*. 2003;43(8):641-650.
- Siskin GP, Englander M, Stainken BF, Ahn J, Dowling K, Dolen EG. Embolic agents used for uterine fibroid embolization. *AJR Am J Roentgenol*. 2000;175(3):767-773.
- Richter G, Radeleff B, Rimbach S, Kauffmann G. Uterine fibroid embolization with spheric micro-particles using flow guiding: safety, technical success and clinical results [in German]. *Rofo*. 2004;176(11):1648-1657.
- Stampfl S, Bellemann N, Stampfl U, et al. Inflammation and recanalization of four different spherical embolization agents in the porcine kidney model. *J Vasc Interv Radiol*. 2008;19(4):577-586.
- Stampfl S, Bellemann N, Stampfl U, et al. Arterial distribution characteristics of Embozene particles and comparison with other spherical embolic agents in the porcine acute embolization model. *J Vasc Interv Radiol*. 2009;20(12):1597-1607.
- Verret V, Ghgediban SH, Wassef M, Pelage JP, Goltzarian J, Laurent A. The arterial distribution of Embozene and Embosphere microspheres in sheep kidney and uterus embolization models. *J Vasc Interv Radiol*. 2011;22(2):220-228.
- Beaujeux R, Laurent A, Wassef M, et al. Trisacryl gelatin microspheres for therapeutic embolization, II: preliminary clinical evaluation in tumors and arteriovenous malformations. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1996;17(3):541-548.
- Klara PM, George ED, McDonnell DE, Pevsner PH. Morphological studies of human arteriovenous malformations: effects of isobutyl 2-cyanoacrylate embolization. *J Neurosurg*. 1985;63(3):421-425.
- Ewalt DH, Diamond N, Rees C, et al. Long-term outcome of transcatheter embolization of renal angiomylipomas due to tuberous sclerosis complex. *J Urol*. 2005;174(5):1764-1766.
- Spies JB, Allison S, Flick P, et al. Polyvinyl alcohol particles and tris-acryl gelatin microspheres for uterine artery embolization for leiomyomas: results of a randomized comparative study. *J Vasc Interv Radiol*. 2004;15(8):793-800.
- Siskin GP, Dowling K, Virmani R, Jones R, Todd D. Pathologic evaluation of a spherical polyvinyl alcohol embolic agent in a porcine renal model. *J Vasc Interv Radiol*. 2003;14(1):89-98.
- Stampfl U, Stampfl S, Bellemann N, et al. Experimental liver embolization with four different spherical embolic materials: impact on inflammatory tissue and foreign body reaction. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2009;32(2):303-312.
- Weichert W, Denkert C, Gauruder-Burmester A, et al. Uterine arterial embolization with tris-acryl gelatin microspheres: a histopathologic evaluation. *Am J Surg Pathol*. 2005;29(7):955-961.
- Wong GK, Kwan MC, Ng RY, Yu SC, Poon W. Flow diverters for treatment of intracranial aneurysms: current status and ongoing clinical trials. *J Clin Neurosci*. 2011;18(6):737-740.

Acknowledgments

Stents were kindly provided by Terumo/Microvention and Covidien/ev3. Microspheres were sponsored by Merit Medical, CeloNova BioSciences Inc, and AQ : 7 Terumo/Microvention. Aneurysm models were kindly provided by Covidien/ev3.

X. Anhang III

Implantation of Pipeline Flow-Diverting Stents Reduces Aneurysm Inflow Without Relevantly Affecting Static Intra-aneurysmal Pressure

Hans U. Kerl, MD*
 Hanne Boll, DVM*
 Teresa Fiebig, DVM*
 Giovanna Figueiredo, MD*
 Alex Förster, MD*
 Ingo S. Nölte, MD*
 Andrea Nonn, DVM‡
 Christoph Groden, MD*
 Marc A. Brockmann, MD*‡

*University of Heidelberg, Medical Faculty Mannheim, Department of Neuroradiology, Mannheim, Germany; ‡University Hospital of the RWTH Aachen, Department of Diagnostic and Interventional Neuroradiology, Aachen, Germany

Correspondence:

Marc A. Brockmann, MD,
 University Hospital of the RWTH Aachen,
 Department of Diagnostic and
 Interventional Neuroradiology,
 Pauwelsstrasse 30,
 52074 Aachen, Germany.
 E-mail: brockmann@gmx.de

Received, February 7, 2013.

Accepted, November 12, 2013.

Published Online, November 22, 2013.

Copyright © 2013 by the
 Congress of Neurological Surgeons.



WHAT IS THIS BOX?

A QR Code is a matrix barcode readable by QR scanners, mobile phones with cameras, and smartphones. The QR Code above links to Supplemental Digital Content from this article.

BACKGROUND: Flow-diverting stent (FDS) implantation is an endovascular treatment option for intracranial aneurysms. However, little is known about the hemodynamic effects.

OBJECTIVE: To assess the effect of stent compression on FDS porosity, to evaluate the influence of single and overlapping implantation of FDS on intra-aneurysmal flow profiles, and to correlate stent porosity with changes in static mean intra-aneurysmal pressure.

METHODS: Intra-aneurysmal time-density curves were recorded in a pulsatile in vitro flow model before and after implantation of FDSs (Pipeline Embolization Device; ev3) in 7 different types of aneurysm models. Reductions in the maximum contrast inflow and time to maximum intra-aneurysmal contrast were calculated. Micro-computed tomography was performed, and compression-related FDS porosity was measured. The influence of FDS placement on mean static intra-aneurysmal pressure was measured.

RESULTS: FDS compression resulted in an almost linear reduction in stent porosity. Stent porosity (struts per 1 mm) correlated significantly with the reduction of aneurysm contrast inflow ($R^2 = 0.81$, $P < .001$) and delay until maximum contrast ($R^2 = 0.34$, $P = .001$). Circulating intra-aneurysmal high-velocity flow was terminated in all sidewall models after implantation of a single stent. Superimposition of 2 stents reduced maximum intra-aneurysmal contrast by $69.1 \pm 3.1\%$ (mean \pm SD) in narrow-necked sidewall aneurysm models, whereas no substantial reduction in maximum intra-aneurysmal contrast was observed in wide-necked sidewall aneurysm models. Intra-aneurysmal mean static pressure did not correlate with FDS porosity or number of implanted stents.

CONCLUSION: Implantation of FDS effectively reduces aneurysm inflow in a porosity-dependent way without relevantly affecting static mean intra-aneurysmal pressure.

KEY WORDS: Aneurysm, Intra-aneurysmal pressure, Micro-CT, Pipeline flow diverter stent, Stent porosity

Neurosurgery 0:1–14, 2014

DOI: 10.1227/NEU.0000000000000253

www.neurosurgery-online.com

Flow-diverting stents (FDSs) are used with increasing frequency for endovascular treatment of intracranial aneurysms that are not eligible for standard coiling procedures or that show a tendency toward recanalization.^{1–5} Despite reported successful aneurysm treatment

with densely woven FDSs, delayed aneurysmal hemorrhage after FDS implantation has been reported.^{6–10} The hypothesis that flow diverters may lead to an increase in intra-aneurysmal static pressure was supported by Cebal et al,⁶ who from their computational fluid dynamic simulations found that a pressure increase may be related to larger effective resistance in the parent artery from placement of the device. Larrabide et al,¹¹ however, found no evidence suggesting that FDSs might induce a pressure change that could, by itself, induce rupture of the aneurysm in their computational fluid dynamic simulations. Similarly, Schneiders et al¹² measured intra-aneurysmal pressure directly before,

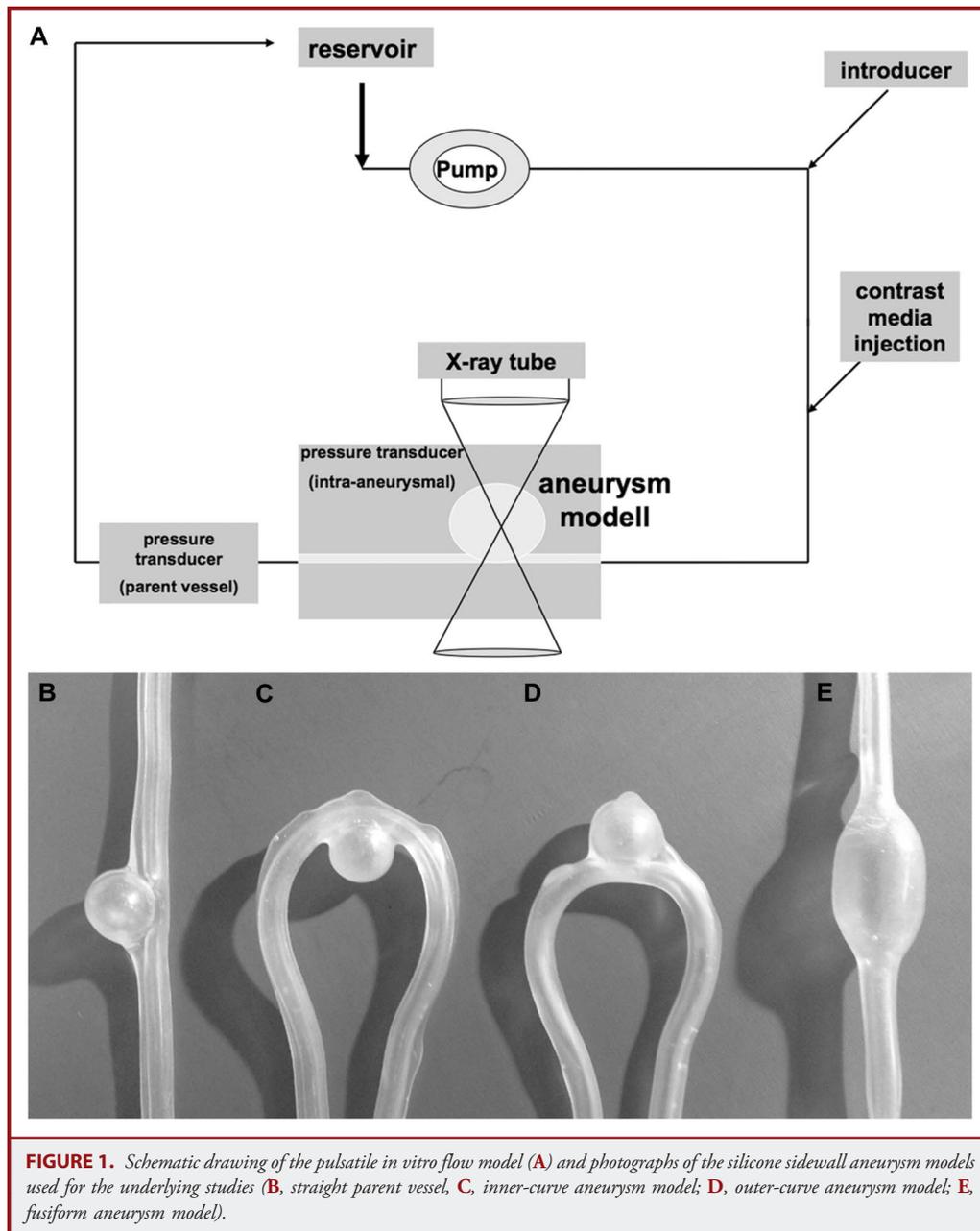
ABBREVIATIONS: FDS, flow-diverting stent; MAP, mean arterial pressure; PED, Pipeline Embolization Device

Supplemental digital content is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text and are provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal's Web site (www.neurosurgery-online.com).

during, and after implantation of an FDS in a single patient and AQ : 2 likewise did not observe any relevant acute changes of intra-aneurysmal pressure. In this context, it might be of interest to note that other work groups reported coil placement not to influence mean intra-aneurysmal fluid pressure¹³⁻¹⁵ but only to dampen the pressure amplitude during locally induced hypertension.

We performed in vitro studies to further investigate the hypothesis that flow diverters may lead to increased pressure and

to systematically investigate the effects of FDS implantation on intra-aneurysmal pressure changes and aneurysm hemodynamics. Because stent porosity has been reported to influence the efficacy of FDSs,^{16,17} we also analyzed the influence of stent compression on stent porosity using a micro-computed tomography (micro-CT) and correlated FDS porosity with the level of maximum aneurysmal contrast enhancement reduction and time to maximum intra-aneurysmal contrast.



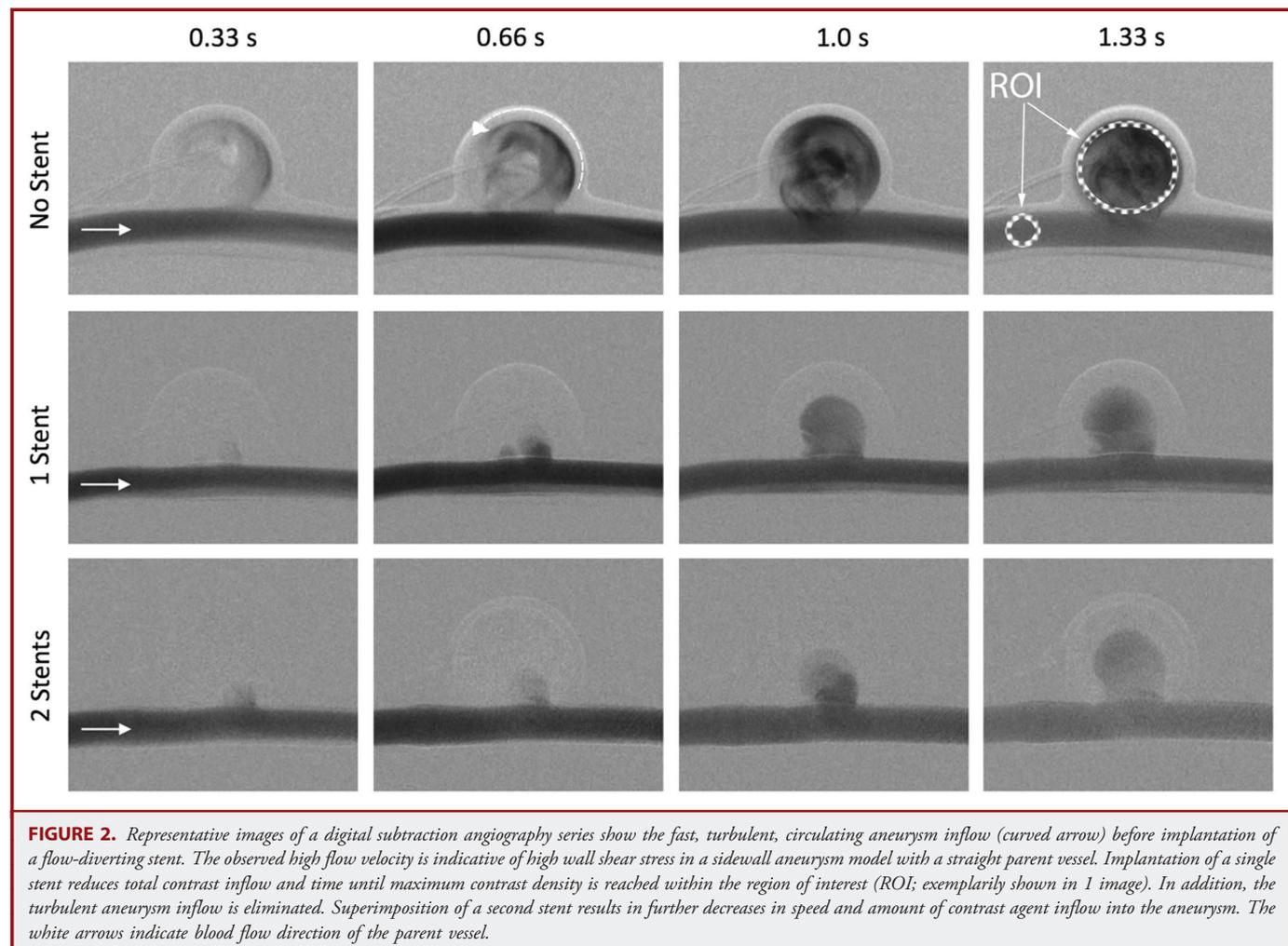
PATIENTS AND METHODS

Experimental Setup

[F1] A circulatory experimental setup (Figure 1A) was used to investigate intra-aneurysmal hemodynamics in 4 different silicone models of cerebral aneurysms (Figure 1B-1E). The setup comprised a programmable roller pump (MCP V5.12; ISMATEC, Glattbrugg, Switzerland), a fluid reservoir, 2 pressure transducers, and the test section containing the silicone aneurysm model. The roller pump was programmed to mimic a physiological, pulsatile blood flow profile of a cerebral artery (pulse frequency, 86 bpm; flow volume, 286 mL/min). A transparent non-Newtonian aqueous glycerol solution was used as a human blood substitute. The fluid was composed of a mixture of distilled water and 40% glycerin (Glycerin 98%; Carl Roth GmbH, Karlsruhe, Germany), yielding a bloodlike viscosity of 3.75 mPA/s at room temperature. To ensure proper viscosity of the glycerol solution, a fresh solution without the injected contrast agent was used with each stent.

In Vitro Aneurysm Models

Six different silicon sidewall aneurysm models were used in the study (ev3 Neurovascular, Irvine, California), 3 narrow-necked and 3 wide-necked aneurysm models. The first model was a narrow-necked sidewall aneurysm emanating from a straight parent vessel (aneurysm dome diameter, 12 mm; neck size, 6.9 mm; Figure 1B); the second model was a narrow-necked sidewall aneurysm originating from the inner curve of the curved parent vessel (aneurysm dome, 12 mm; neck size, 9.6 mm; Figure 1C); and the third narrow-necked sidewall aneurysm originated from the outer curve of the curved parent vessel (aneurysm dome, 12 mm; neck size, 7.7 mm; Figure 1D). We furthermore tested a wide-necked sidewall aneurysm originating from a straight parent vessel (aneurysm dome diameter, 13 mm; neck size, 19 mm), a wide-necked sidewall aneurysm emanating from the inner curve of the parent vessel (aneurysm dome diameter, 13 mm; neck size, 19 mm), and a wide-necked sidewall aneurysm originating from the outer curve of the curved parent vessel (aneurysm dome diameter, 13 mm; neck size, 21 mm). Besides the sidewall aneurysm models, a seventh model consisting of



a fusiform aneurysm (31-mm aneurysm length, 18-mm aneurysm diameter; Figure 1E) was evaluated. The parent vessel always had a diameter of 4.3 mm.

Stent Placement and Angiographic Assessment

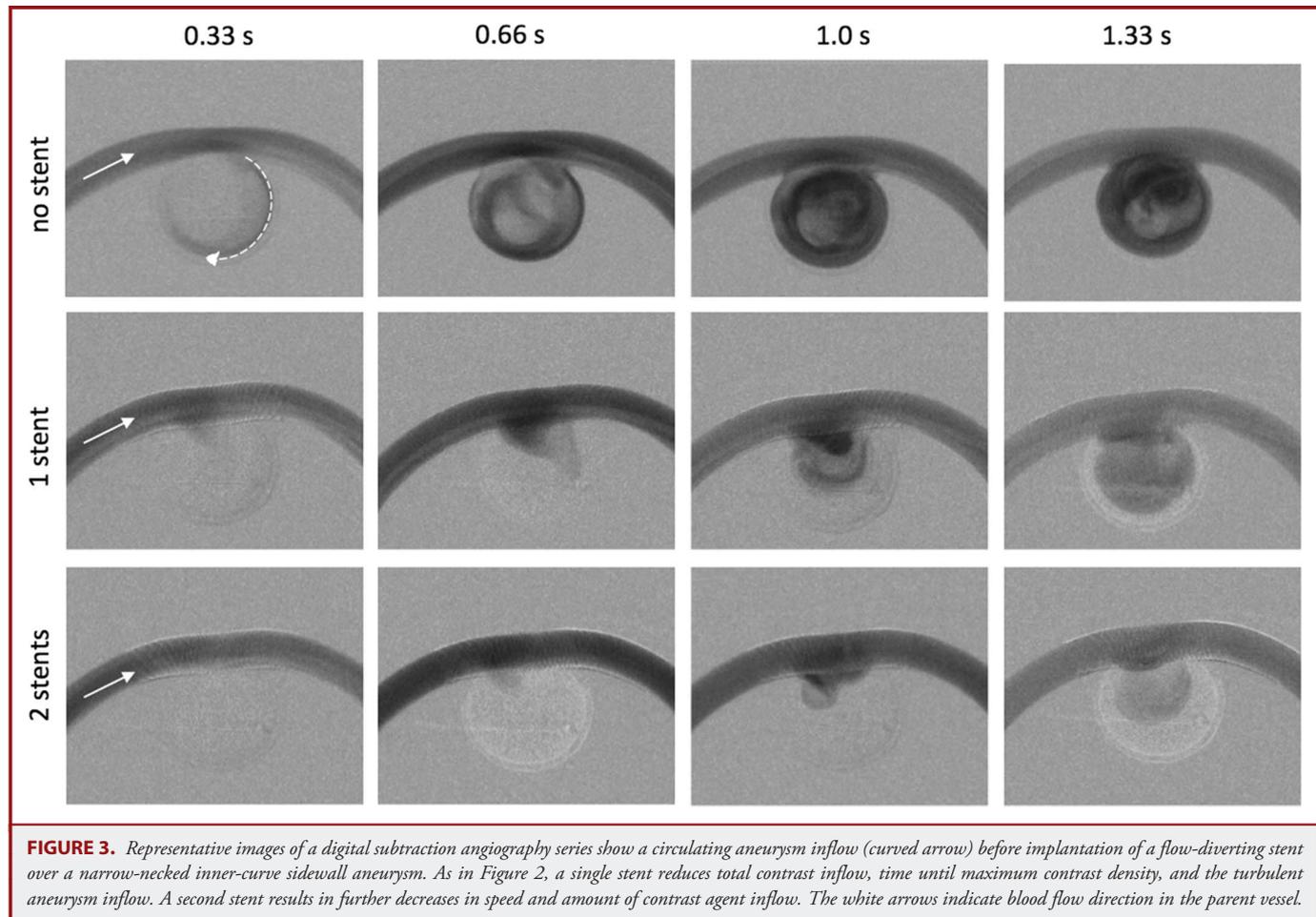
Intra-aneurysmal flow dynamics of the sidewall aneurysms were evaluated before and after deployment of a single FDS and again after implantation of a second superimposed FDS. In the wide-necked aneurysm model emanating from the straight parent vessel, a third superimposing stent was deployed (Pipeline Embolization Device [PED]; Covidien/ev3). Because of the increased aneurysm neck length, flow dynamics of the wide-necked aneurysms originating from the outer curve of the curved parent vessel and the fusiform aneurysm model were analyzed before and after implantation of 2 telescoping FDSs and after the deployment of a third superimposed FDS. The FDSs were implanted with a microcatheter (Marksman; Covidien/ev3) covering the complete aneurysm neck of the sidewall aneurysms. Special care was given to reduce the porosity of the PED where it covered the aneurysm.

With the use of an angiography system (for the narrow-necked aneurysm models and the fusiform aneurysm model: Axiom Artis; Siemens Healthcare, Erlangen, Germany; for the wide-necked aneurysm models: Axiom Artis Zee, Siemens Healthcare), time-density curves

showing the aneurysm inflow and outflow at 15 frames per second were acquired after injection of 4 mL undiluted contrast media (Imeron 300; Iomeprol, Bracco Imaging, Konstanz, Germany). Contrast agent injections were standardized by use of an injection pump (for the narrow-necked aneurysm models and the fusiform aneurysm model: Mark V ProVis, Model No. PPD, Medrad Inc, Warrendale, Pennsylvania; for the wide-necked aneurysm models: Angiomat 6000, Liebel-Flarsheim Co, Cincinnati, Ohio) with a flow rate of 30 mL/s. The contrast agent was injected approximately 1 m upstream of the aneurysm model to ensure AQ : 4 that the injection did not influence the flow profile within the parent vessel and aneurysm hemodynamics.

Time-Density Curve Measurements

To semiquantitatively characterize intra-aneurysmal flow patterns, DICOM (digital imaging and communication in medicine) images were exported in AVI file format with OsiriX Imaging software (<http://www.osirix-viewer.com/index.html>). AVI files were imported in ImageJ software (ImageJ 1.44; National Institute of Health, Bethesda, Maryland; <http://imagej.nih.gov/ij>). A region of interest was placed covering the whole aneurysm dome, and a second region of interest was placed in the parent vessel proximal to the aneurysm neck to provide a reference value for the aneurysm flow measurements (regions of interest shown



[F2] exemplarily in Figure 2). Mean density values (arbitrary units) were extracted with ImageJ and normalized.

The maximum intra-aneurysmal density reduction during contrast inflow and the time until maximum density were calculated. Additionally, time-density curves for the parent vessel and for the aneurysm before and after implantation of up to 3 stents were plotted.

Micro-CT–Based Assessment of the Implanted PEDs

Micro-CT (Yxlon Y. Fox; Yxlon Intl GmbH, Hamburg, Germany) of the fusiform and the narrow-necked aneurysm models was performed after deployment of each single stent (voxel size, $32.3 \times 32.3 \times 40.3 \mu\text{m}$; tube voltage, 80 kV; tube current, 125 μA). Stent porosity was determined by counting the number of struts covering the aneurysm neck. For subsequent statistical analyses, the quotient of struts per 1 mm along the neck of the aneurysm was calculated.

Intra-aneurysmal Pressure Measurements

Pressure curves were monitored with 22-gauge intravenous catheters (Klinika Medical GmbH, Usingen, Germany) inserted at the site of the parent vessel and in the aneurysm dome (through the aneurysm wall). Continuous measurements were performed before, during, and after deployment of each single stent for each aneurysm. Mean arterial pressure

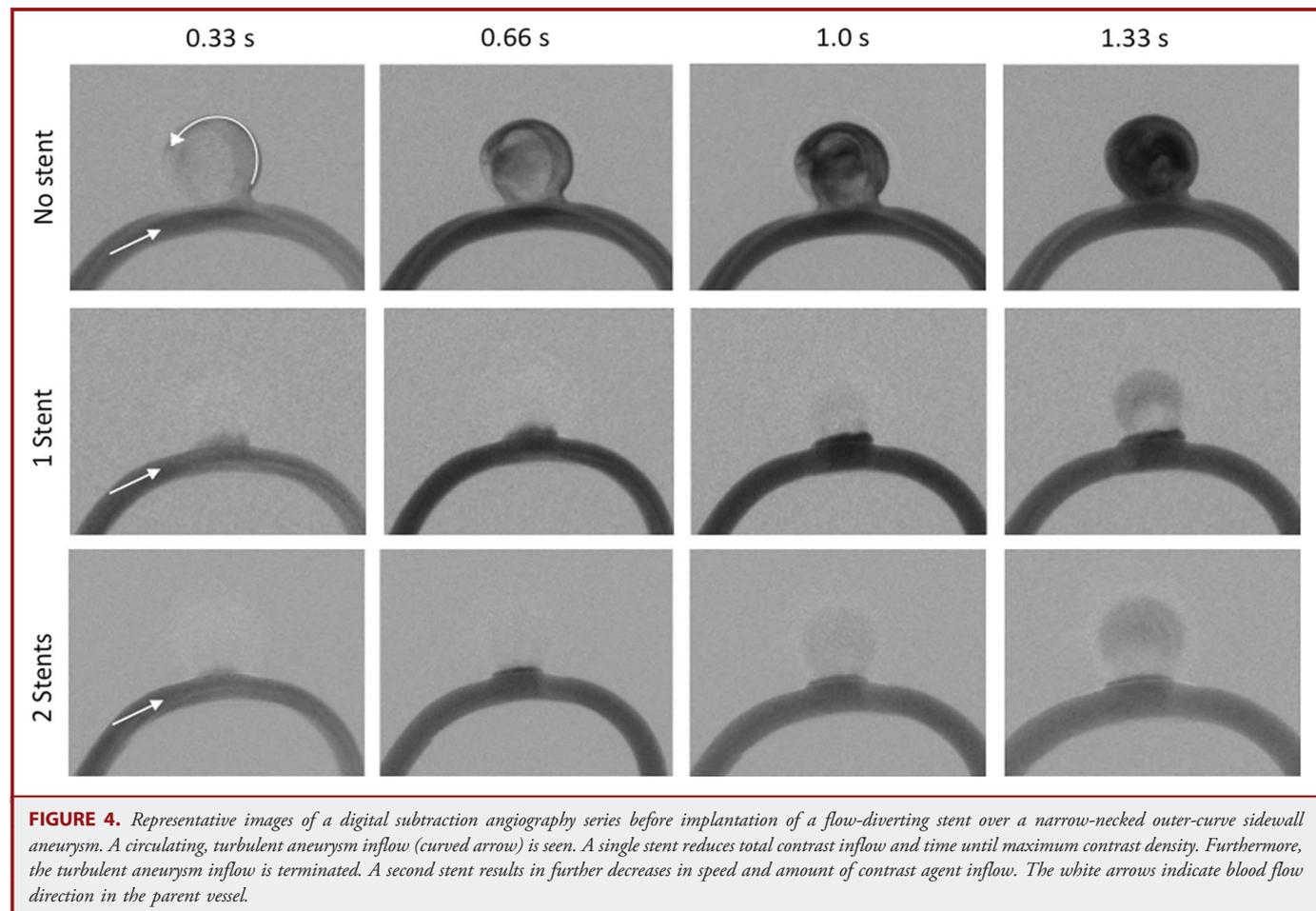
(MAP) measurements were performed by advancing the tip of a plastic 22-gauge intravenous needle through the aneurysm wall into the aneurysm. Pressure measurements were performed with the calibrated anesthesiology equipment (Primus Dräger Medical Deutschland GmbH, Luebeck, Germany), which is also being used for patient monitoring. The systems were zeroized to air before use and before every new AQ : 5 measurement. Values retrieved during contrast agent injection were discarded.

Influence of Stent Compression on Stent Porosity

To evaluate the influence of stent compression on stent porosity, a $3.5 \times 18\text{-mm}$ PED was placed in a plastic tube that was closed on 1 side (diameter, 4 mm). The stent was compressed stepwise in 1-mm steps by advancing a plastic conus (diameter, 4 mm) through the open side of the tube. Repetitive micro-CT of the increasingly compressed stent was performed (voxel size, $24.5 \times 24.5 \times 30.6$; tube voltage, 80 kV; tube current, 125 μA), and the mean stent cell area was evaluated on maximum-intensity projections.

Statistical Analyses

Statistical analyses were performed with the IBM SPSS Statistics 19 software package. Correlations were calculated using the Spearman rank



correlation coefficient. A value of $P < .05$ was considered statistically significant.

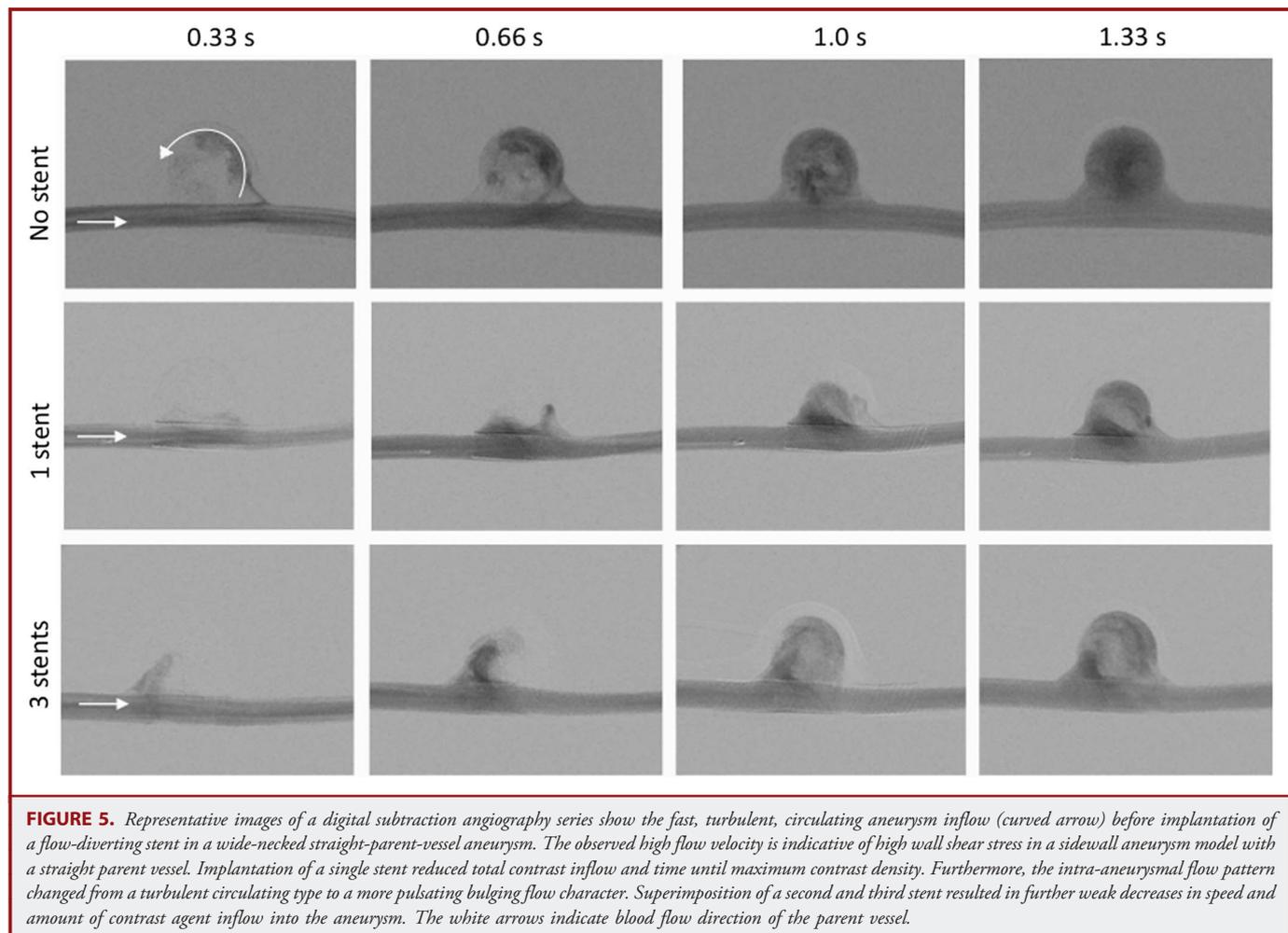
RESULTS

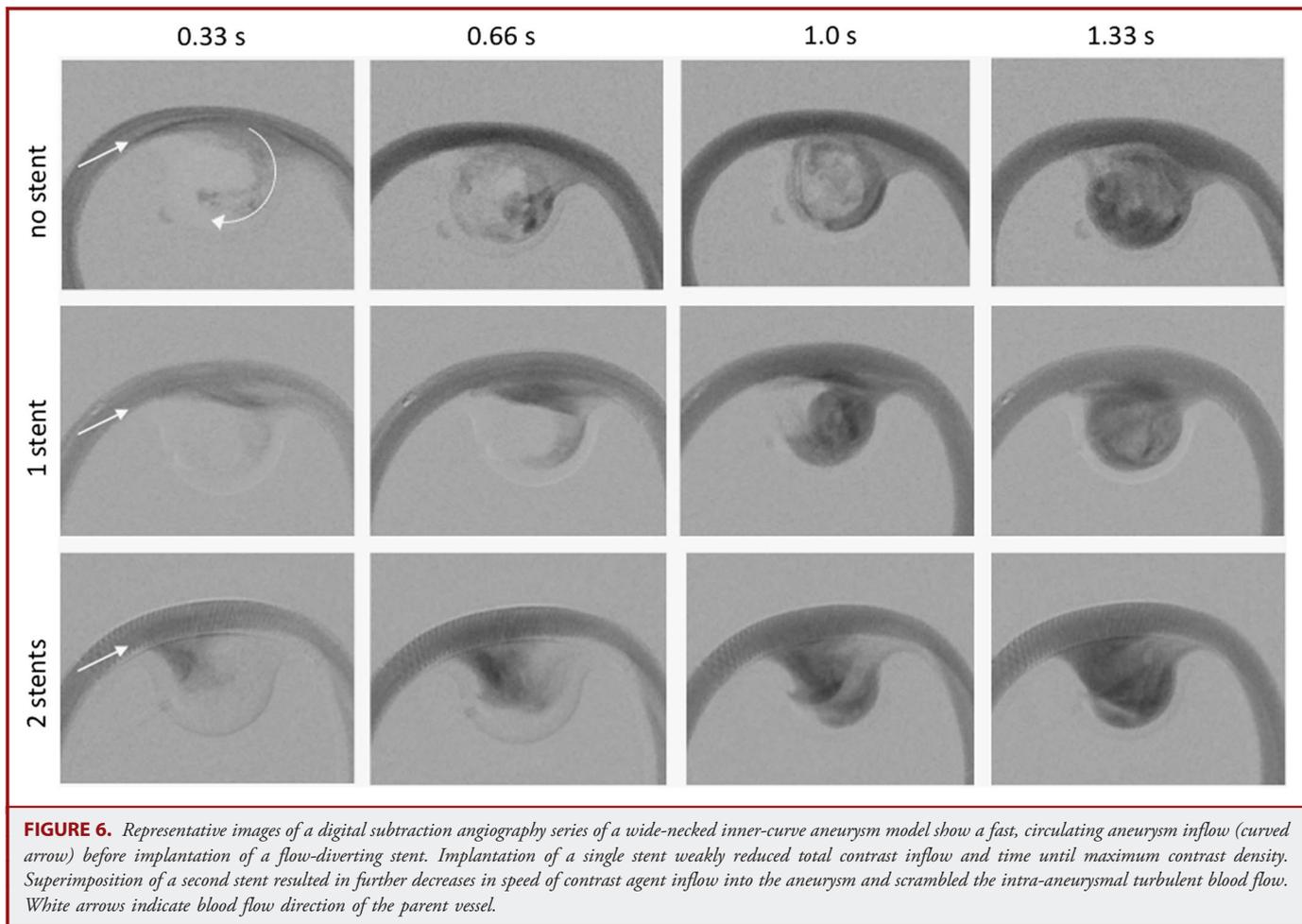
Efficacy of FDSs: Time-Density Curves

In all 6 tested sidewall aneurysm models and in the fusiform aneurysm model, a strong and fast inflow of contrast agent into the aneurysm, along with a rapid washout phase, was observed. Furthermore, all sidewall aneurysms showed a circulating intra-aneurysmal flow pattern at high flow velocity (Figures 2-7). A video file at high temporal and spatial resolution visualizing intra-aneurysmal hemodynamics in an untreated and treated straight-vessel narrow-necked sidewall aneurysm is provided (See **Video 1, Supplemental Digital Content 1**, <http://links.lww.com/NEU/XXXX>, which is a movie file of a digital subtraction angiography series showing the effects of implantation of 1 or more pipeline stents on aneurysm hemodynamics. First, a sidewall aneurysm with a straight parent vessel before implantation of an FDS is shown.

A turbulent, circulating, high-velocity intra-aneurysmal flow profile can be seen, indicating high wall shear stress. After implantation of a single stent, reductions in total contrast inflow and time until maximum contrast density are reached. In addition, the turbulent high-velocity aneurysm inflow is scrambled. After superimposition of a second PED, further decreases in inflow speed and intra-aneurysmal contrast are observed. Next, a digital subtraction angiography series of a fusiform aneurysm model before and after FDS implantation is shown. Before treatment, a straddling turbulent flow pattern is visualized at the distal aneurysm wall along the outflow tract. After telescoping implantation of 2 stents, contrast flow into the aneurysm is reduced, and a pulsatile pattern of contrast inflow through the stent mesh can be seen. Consequently, a reduction in total contrast inflow and time until maximum contrast density is reached. After superimposition of a third PED, the contrast agent more homogeneously oozes out of the stent lumen into the aneurysm).

The fusiform aneurysm model demonstrated a turbulent straddling flow pattern in the distal aneurysm adjacent to the outflow





[F8] tract (Figure 8). Again, a high-temporal and -spatial-resolution video file visualizing aneurysm hemodynamics in the untreated and treated fusiform aneurysm is provided (see Video 1).

[F9] The time-density curves for all parent vessels and aneurysms before and after implantation of FDS are shown in Figure 9.

For the narrow-necked sidewall aneurysms, the time until maximum intra-aneurysmal contrast enhancement, after implantation of a first PED, was prolonged by 0.27 ± 0.35 seconds compared with the initial status before stenting. This was accompanied by a reduction in the maximum intra-aneurysmal contrast enhancement of $39.3 \pm 20.4\%$ compared with the untreated aneurysms. In addition, the formerly turbulent circulating intra-aneurysmal flow pattern was scrambled, and a pulsatile bulging or protruding pattern of contrast inflow from the parent vessel was observed. Furthermore, the washout of contrast agent from the aneurysms was prolonged.

Superimposition of a second PED led to prolongation of the time until maximum intra-aneurysmal contrast enhancement by 1.1 ± 0.8 seconds compared with no stenting, and the maximum

contrast enhancement of the aneurysms was reduced by $69.1 \pm 3.1\%$. Because of insufficient compression of the first stent, this effect was stronger in the inner-curve aneurysm model, whereas in the straight parent vessel and the outer-curve aneurysm model, the first stent already induced a strong disruption of aneurysm inflow.

In the wide-necked sidewall aneurysms, the time until maximum intra-aneurysmal contrast enhancement in the straight and inner-curve models after implantation of a first PED was prolonged by 0.27 ± 0.09 seconds compared with the initial status before stenting. This was accompanied by a reduction in the maximum intra-aneurysmal contrast enhancement of $0.7 \pm 0.9\%$ compared with the untreated aneurysm. Furthermore, the intra-aneurysmal flow pattern changed from a turbulent circulating type to a more pulsating bulging flow character. Nevertheless, the washout of contrast agent from the aneurysms was not substantially prolonged, as shown in Figure 9.

Superimposition of a second PED led to a prolongation of the time until maximum intra-aneurysmal contrast enhancement by

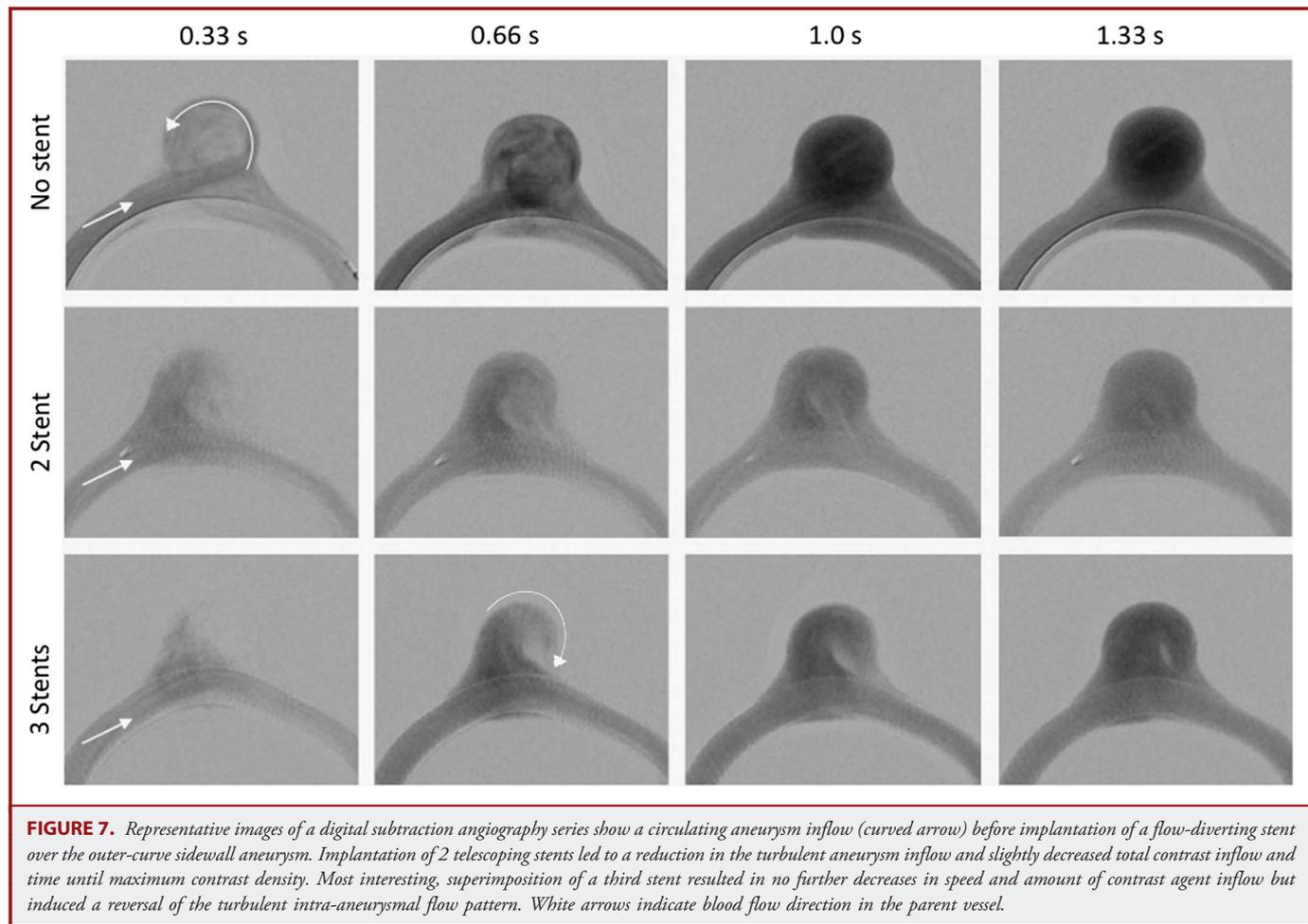


FIGURE 7. Representative images of a digital subtraction angiography series show a circulating aneurysm inflow (curved arrow) before implantation of a flow-diverting stent over the outer-curve sidewall aneurysm. Implantation of 2 telescoping stents led to a reduction in the turbulent aneurysm inflow and slightly decreased total contrast inflow and time until maximum contrast density. Most interesting, superimposition of a third stent resulted in no further decreases in speed and amount of contrast agent inflow but induced a reversal of the turbulent intra-aneurysmal flow pattern. White arrows indicate blood flow direction in the parent vessel.

0.33 ± 0.28 seconds compared with no stenting, and the maximum contrast enhancement of the aneurysm was reduced by -0.23 ± 12.4%. Additional superimposition of a third PED in the wide-necked sidewall aneurysm originating from a straight parent vessel led to an extension of the time until maximum intra-aneurysmal contrast enhancement by 0.53 seconds compared with no stenting, with a reduction of maximum contrast enhancement of the aneurysm by 6.8%.

In the wide-necked outer-curve aneurysm model, the time until maximum intra-aneurysmal contrast enhancement after telescoping implantation of 2 PEDs (covering the whole aneurysm) was prolonged by only 0.07 seconds compared with the initial situation before stenting. Compared with the status before treatment, there was an associated reduction in the maximum intra-aneurysmal contrast enhancement by 30.2%. Superimposition of a third stent over the 2 telescoping stents resulted instead in an increase in the intra-aneurysmal contrast enhancement, as shown in Figure 9G. Most interesting, a reversal of the turbulent flow-pattern could be seen (Figure 7).

In the fusiform aneurysm model, the time until maximum intra-aneurysmal contrast enhancement after telescoping implantation of 2 PEDs (covering the whole fusiform aneurysm) was prolonged by 0.47 seconds compared with the initial situation before stenting. Compared with the status before treatment, there was an associated reduction in the maximum intra-aneurysmal contrast enhancement by 23.5%. Furthermore, the formerly turbulent straddling flow pattern along the aneurysm wall was scrambled, and a slow pulsatile pattern of contrast inflow (consistent with reduced wall shear stress) was observed. Accordingly, the washout of contrast agent from the aneurysm was prolonged.

Superimposition of the 2 telescoping stents with a third stent resulted in no substantial changes in the time-density curves, as shown in Figure 9D. However, the contrast agent trickled more steadily from within the stent lumen into the aneurysm, as shown in Figure 8.

On the basis of the observation that the first stent, as well as the second stent for the fusiform aneurysm model, induced different levels of intra-aneurysmal flow disruption, we correlated the degree of stent compression as assessed by micro-CT with the parameters

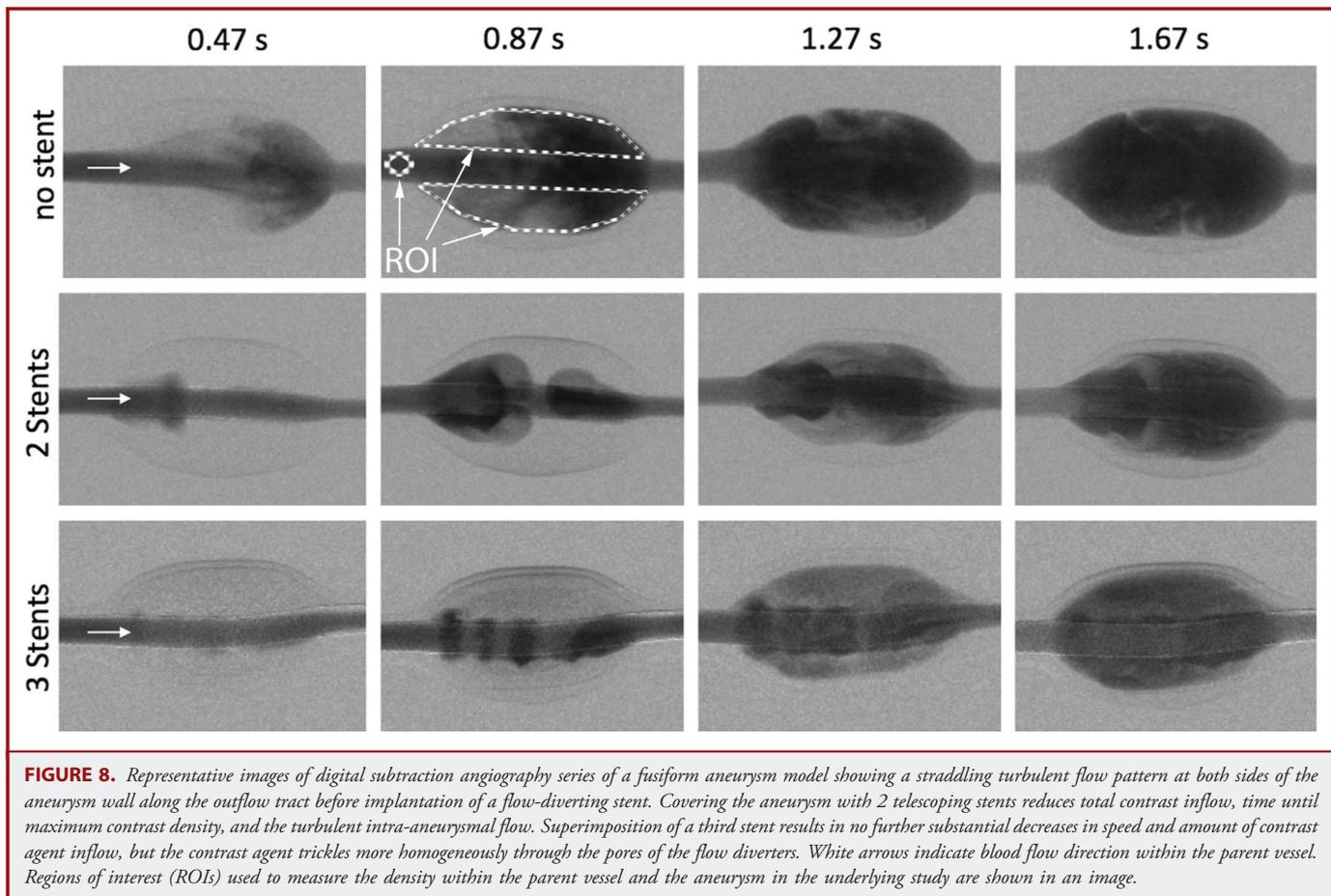


FIGURE 8. Representative images of digital subtraction angiography series of a fusiform aneurysm model showing a straddling turbulent flow pattern at both sides of the aneurysm wall along the outflow tract before implantation of a flow-diverting stent. Covering the aneurysm with 2 telescoping stents reduces total contrast inflow, time until maximum contrast density, and the turbulent intra-aneurysmal flow. Superimposition of a third stent results in no further substantial decreases in speed and amount of contrast agent inflow, but the contrast agent trickles more homogeneously through the pores of the flow diverters. White arrows indicate blood flow direction within the parent vessel. Regions of interest (ROIs) used to measure the density within the parent vessel and the aneurysm in the underlying study are shown in an image.

extracted from the time-density curves. Stent compression (ie, the number of struts per 1 mm aneurysm neck) correlated strongly ($R^2 = 0.806$) and significantly ($P < .001$) with the reduction of maximum intra-aneurysmal contrast enhancement (Figure 10A).

[F10]

The correlation between stent compression and time to peak aneurysm contrast was weaker ($R^2 = 0.338$) but still significant ($P = .001$; Figure 10B). As expected, the time until maximum intra-aneurysmal contrast and the reduction in the maximum intra-aneurysmal contrast density correlated positively ($R^2 = 0.226$, $P = .006$; Figure 10C).

Influence of FDS Implantation on Intra-aneurysmal Blood Pressure

Static intra-aneurysmal MAP before implantation of stents was 126 ± 17 mm Hg (mean \pm SD; all models taken together). The Table provides the MAP and peak systolic pressure values for all tested aneurysm models. No correlation between the intra-aneurysmal MAP and stent porosity was found (fusiform and narrow-necked aneurysm: $R^2 = 0.044$, $P = .18$; Figure 10D). Consistently, only minimal intra-aneurysmal changes in blood pressure were observed (Table). Interestingly, we observed an

[T1]

AQ : 6

increase in the intra-aneurysmal static MAP and peak systolic pressure in the straight-parent-vessel models and a slight decrease or no change in the other tested aneurysm/parent vessel geometries (inner curve, outer curve, fusiform aneurysm). Because the straight and the curved parent vessels exhibit different types of flow (shear driven and inertia driven, respectively), it may be that pressure change after stent implantation is sensitive to parent vessel curvature and flow type. However, the changes in MAP in all models were $<10\%$ of the baseline value. In addition, no significant changes in blood pressure were observed in the parent vessel.

Influence of Stent Compression on Stent Porosity

Because we found stent porosity to correlate with the flow-diverting efficacy of a device (Figure 10A and 10B), we subsequently analyzed to what degree compression of an FDS affects stent porosity. As illustrated in Figure 11, a stepwise increase in FDS compression resulted in an almost linear reduction in the measured mean cell area of a stent. However, there was a slight tendency toward a stronger effect at lower compression rates. Therefore, a possibly stronger compression over the aneurysm neck seems to be advantageous to optimize stent efficacy.

[F11]

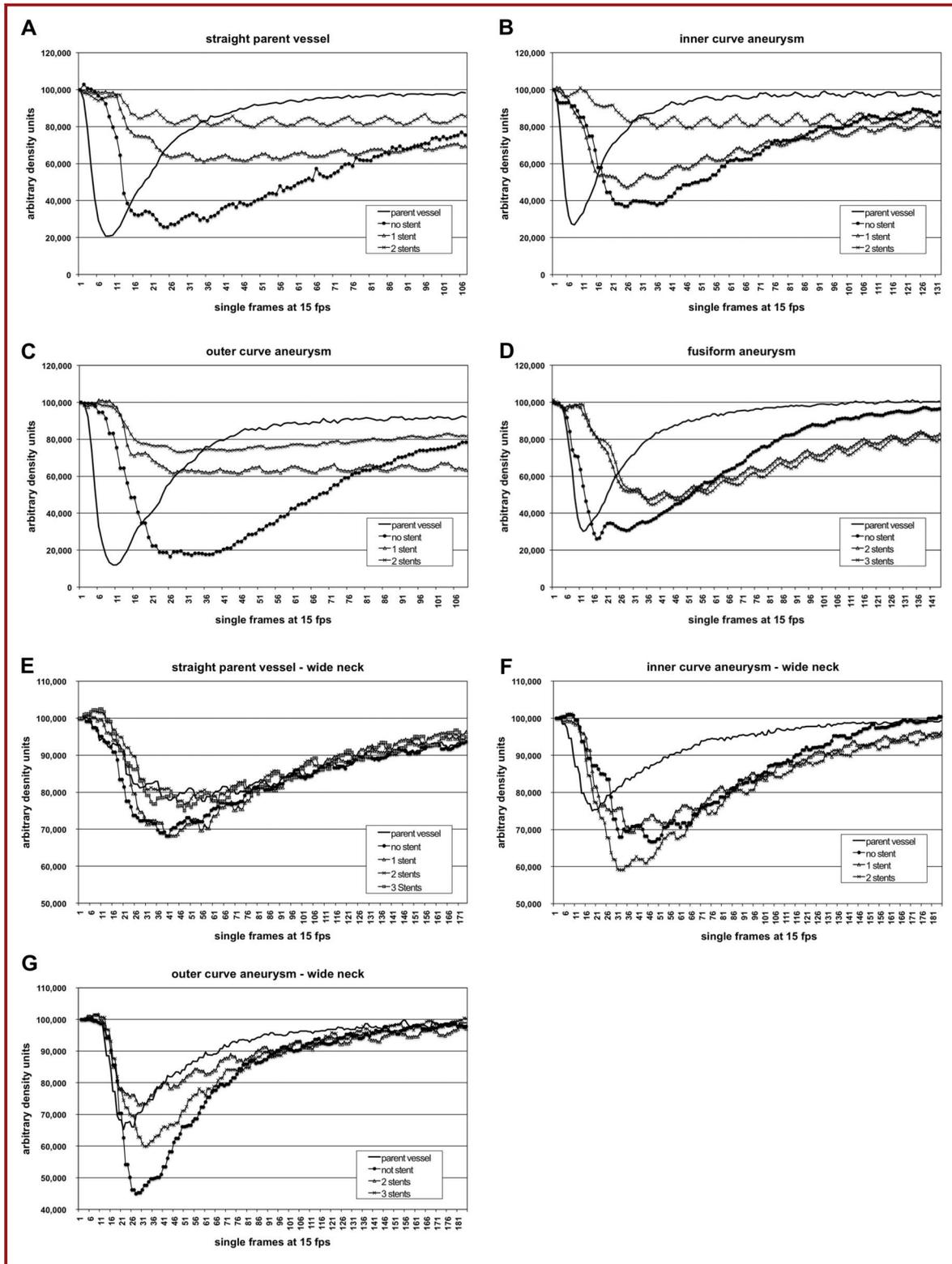


FIGURE 9. Time-density curves of aneurysms (A, straight model; B, inner-curve aneurysm model; C, outer-curve aneurysm model; D, fusiform aneurysm model; E, wide-necked straight aneurysm model; F, wide-necked inner-curve model; G, wide-necked outer-curve aneurysm model) before and after treatment with 1, 2, or 3 superimposed flow-diverting stents. The curves indicate that depending on the porosity-related efficacy of the first implanted Pipeline Embolization Device (PED), the second superimposed PED has variable effect on aneurysm inflow and outflow. Finally, a comparable reduction in the maximum intra-aneurysmal density values by approximately 70% is reached in all 3 narrow-necked sidewall aneurysm models after implantation of 2 stents. For the wide-necked sidewall aneurysm models, even after implantation of up to 3 superimposing stents, no substantial inflow reduction could be achieved.

DISCUSSION

Several studies on the flow-diverting effects of high and low porosity stents have been published.^{16,18,19} In these studies, mainly particle imaging velocimetry^{16,20-25} and computational fluid dynamic simulations^{6,10,11,26} were used to investigate the effects of different types of flow diverters on various aneurysm

forms. Most frequently analyzed parameters were aneurysm hemodynamics (ie, velocity and direction of intra-aneurysmal flow before and after FDS implantation) and changes in intra-aneurysmal static (ie, blood pressure within the aneurysm), dynamic pressure, and kinetic energy. Intra-aneurysmal mean kinetic energy as measured by particle imaging velocimetry has been reported to correlate well with the concentration-time curve

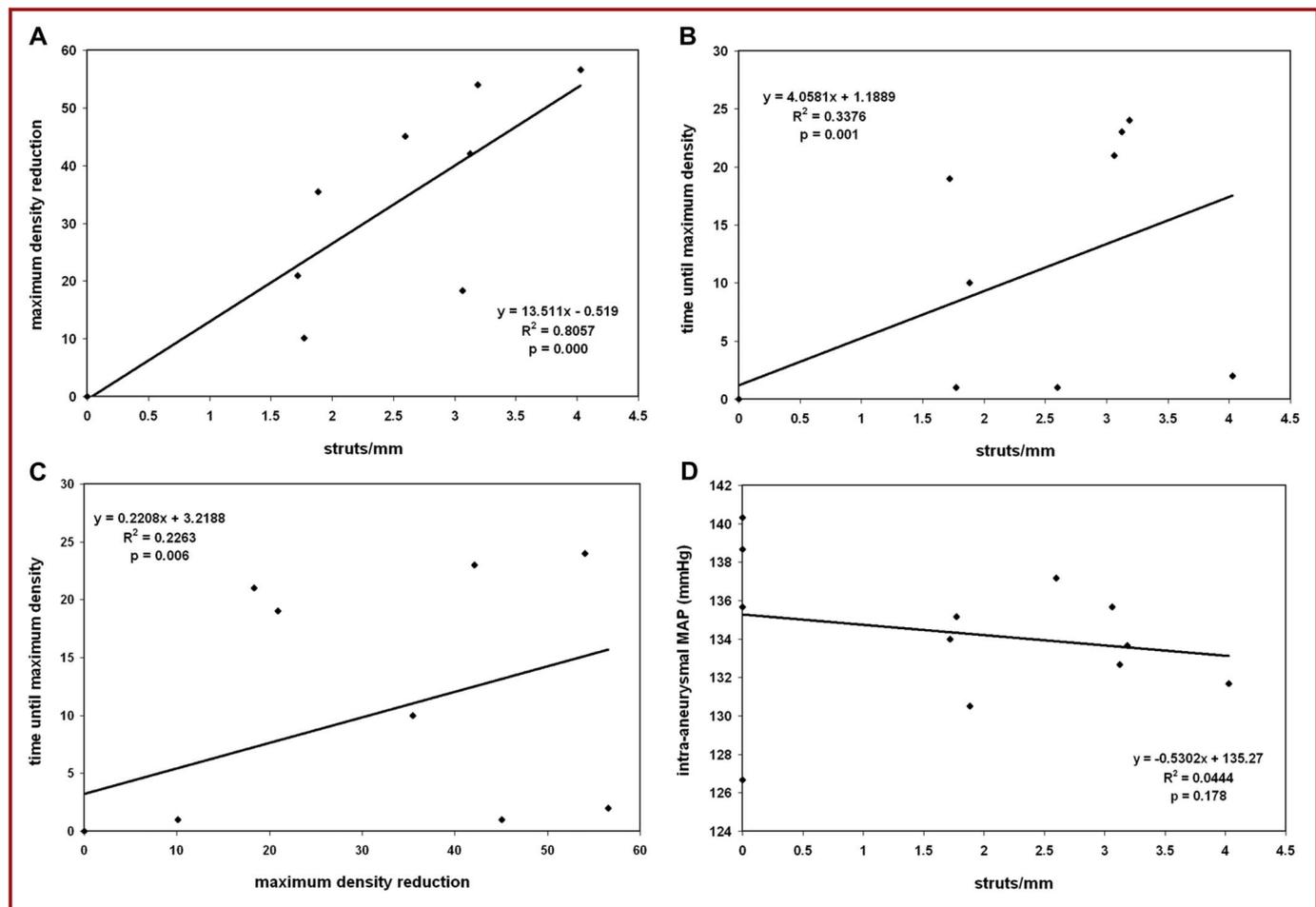


FIGURE 10. Influence of stent compression on various parameters. A higher relative stent compression as measured over the aneurysm neck (struts per 1 mm) correlates positively with a reduction in the maximally measurable intra-aneurysmal contrast (A). Likewise, stent compression correlated positively with the time until the maximum intra-aneurysmal density was reached (B). As expected, maximum intra-aneurysmal density was lower when the time to reach maximum density was longer (C). Stent compression did not influence intra-aneurysmal blood pressure (D).

TABLE. Mean Arterial Pressure and Peak Systolic Pressure Values for All Tested Aneurysm Models

	Static Intra-aneurysmal Blood Pressure, mm Hg			
	0 Stents	1 Stent	2 Stents	3 Stents
Straight parent vessel				
Narrow neck				
Mean arterial pressure	123	130	132	
Peak systolic pressure	155	166	166	
Wide neck				
Mean arterial pressure	107	114	113	115
Peak systolic pressure	158	157	157	160
Outer-curve aneurysm				
Narrow neck				
Mean arterial pressure	139	135	132	
Peak systolic pressure	174	167	164	
Wide neck				
Mean arterial pressure	115	118	113	116
Peak systolic pressure	163	159	157	157
Inner-curve aneurysm				
Narrow neck				
Mean arterial pressure	140	136	133	
Peak systolic pressure	171	169	165	
Wide neck				
Mean arterial pressure	117	117	116	
Peak systolic pressure	162	157	157	
Fusiform aneurysm				
Mean arterial pressure	139	136	135	135
Peak systolic pressure	174	172	168	169
Mean \pm SD mean arterial pressure	126 \pm 17	127 \pm 11	131 \pm 11	122 \pm 10
Mean \pm SD peak systolic pressure	165 \pm 10	164 \pm 8	162 \pm 6	162 \pm 6

on the basis of the average gray-scale intensity inside the aneurysm, as measured in our study with angiography.²⁵ Thus, analyzing the flow of angiographic contrast into and out of the aneurysm after implantation of a flow diverter allows prediction of the efficacy of the device in excluding the aneurysm. Whereas in all studies low-porosity devices were found to effectively redirect the blood flow (thereby reducing aneurysm inflow and wall shear stress), the effect of FDS implantation on intra-aneurysmal static blood pressure has been the subject of only a few studies^{11,12} and has not been thoroughly investigated under controlled conditions in vitro.

To complement and further extend those studies, we modified our in vitro model to perform direct intra-aneurysmal pressure measurements by inserting a pressure transducer in the aneurysm dome. Furthermore, a micro-CT scanner was used to visualize the porosity of the FDS. Regardless of the number and porosity of implanted stents, we observed no relevant changes in static mean intra-aneurysmal pressure. Thus, although aneurysm hemodynamics strongly depend on aneurysm geometry and there is no clinical proof of our consideration, we do not consider the observed minimal pressure changes of <10% of the baseline value to be of relevance. Therefore, the bleeding AQ : 7 complications of aneurysms treated with FDSs might not be

the result of FDS-related increases in static intra-aneurysmal pressure, as suggested by Cebal et al.⁶ Our results are supported by other groups who likewise observed or calculated no relevant alteration of static intra-aneurysmal blood pressure after FDS implantation.^{11,12} Thus, a more likely pathomechanism for the seldom-reported delayed bleeding from otherwise successfully FDS-treated aneurysms is aggressive thrombus-associated autolysis of the aneurysm wall.⁸ Alternatively, the wall of the still-perfused aneurysm has to endure hemodynamic stresses caused by the cardiac pulse wave, despite the reduction in wall shear stress, which again might contribute to rupture in a later phase.¹² The relevance of wall shear stress, however, is still under debate,²⁷ with some investigators claiming that rupture is correlated to high wall shear stress²⁸ and others suggesting that low wall shear stress is related to aneurysm rupture.²⁹⁻³² Hitherto, no proof of either is known. In this context, however, it may be of interest that we noted a reversal of the turbulent flow pattern in a wide-necked outer-curve aneurysm model after superimposition of a third stent device that was a little too short to cover the whole aneurysm neck (Figure 7). One could speculate that acute reversal of intra-aneurysmal flow direction may AQ : 8 lead to acute changes of the intra-aneurysmal wall shear stress, which again may have other unforeseeable effects.

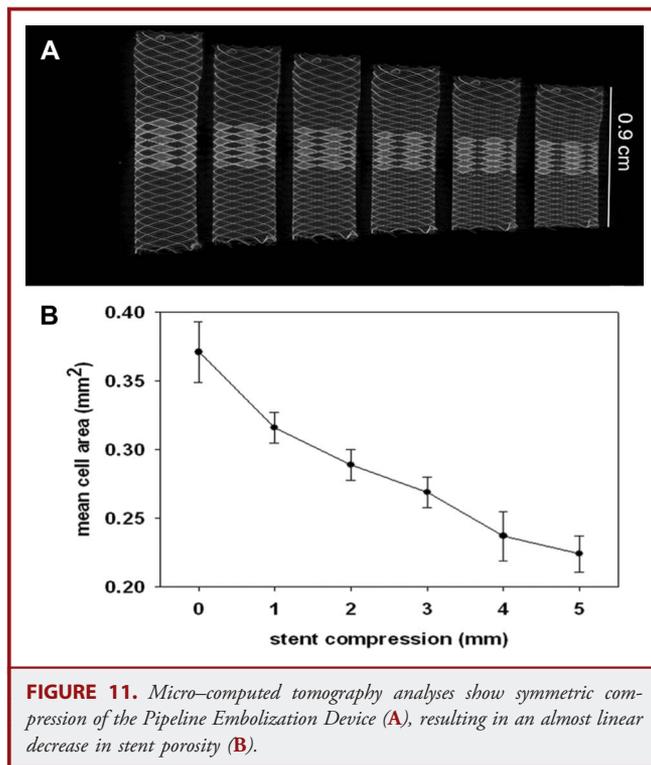


FIGURE 11. Micro-computed tomography analyses show symmetric compression of the Pipeline Embolization Device (A), resulting in an almost linear decrease in stent porosity (B).

From our experiments, we learned that aneurysm inflow can, especially in narrow-necked aneurysms, be reduced effectively by FDSs. Whereas in 2 narrow-necked sidewall aneurysm models (straight-parent-vessel and outer-curve aneurysms) high levels of flow reduction were observed after insertion of a single stent, a second stent was required in 1 system (inner-curve narrow-necked aneurysm) to achieve a sufficient level of flow diversion. For the fusiform aneurysm, the implantation of 2 telescoping PEDs covering the whole aneurysm led to higher flow reduction, whereas the third stent did not lead to any further substantial flow reduction. Further experiments using wide-necked aneurysm models indicated that FDS implantation is not as effective for flow diversion as in narrow-necked sidewall aneurysm models. Even after implantation of a superimposing PED, substantial inflow reduction could not be achieved.

Because measurements of the maximum contrast enhancement can be easily transferred to a clinical setting, as a next step, information on this parameter might be used to decide whether a second overlapping stent should be implanted in a patient. At this point, however, further studies on the efficiency of flow-diverters in vivo are required.

Limitations

A limitation of the underlying study is that we performed parts of the experiment using idealized sidewall aneurysms with a dome-

to-neck ratio suitable for coil embolization. However, we obtained similar results using the larger fusiform aneurysm model. Nevertheless, it would also be of great interest to extend the in vitro investigations using even larger aneurysm models or to use models with patient-specific aneurysm geometries, as described by Roszelle and colleagues.²¹ The idea to generally use FDSs as a first-line strategy has been discussed elsewhere.³³ Whereas in our study we did not observe relevant differences between the different positions of the aneurysm in relation to the parent vessel (straight, inner curve, outer curve), previous publications indicated differences in aneurysmal hemodynamics for straight and curved parent vessels.³⁴ A reason for our findings might be that the curvature of the parent vessel was not strong enough. On the other hand, there are numerous possible aneurysm forms, of which only a small number can be used for experimental investigations.

CONCLUSION

From our experiments, we conclude that FDSs decrease aneurysm inflow in a porosity-dependent manner. Furthermore, the implantation of FDSs in our study resulted in a nonsignificant decrease in the static mean intra-aneurysmal pressure in fusiform and curved-parent-vessel aneurysms, whereas only a slight increase in intra-aneurysmal pressure was observed in the straight-parent-vessel aneurysm (<10% in all cases). Thus, in the aneurysm models used, implantation of FDSs does not significantly affect static intra-aneurysmal pressure.

Disclosures

The study was sponsored by Covidien/ev3. The stents (Pipeline Flow Diverter, PED) and silicone aneurysms were kindly provided by Covidien/ev3. The authors have no personal financial or institutional interest in any of the drugs, materials, or devices described in this article.

AQ : 9

REFERENCES

1. Tahtinen OI, Manninen HI, Vanninen RL, et al. The Silk flow-diverting stent in the endovascular treatment of complex intracranial aneurysms: technical aspects and midterm results in 24 consecutive patients. *Neurosurgery*. 2012;70(3):617-623; discussion 623-624.
2. Saatci I, Yavuz K, Ozer C, Geyik S, Cekirge HS. Treatment of intracranial aneurysms using the Pipeline flow-diverter embolization device: a single-center experience with long-term follow-up results. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012;33(8):1436-1446.
3. Maimon S, Gonen L, Nossek E, Strauss I, Levite R, Ram Z. Treatment of intracranial aneurysms with the SILK flow diverter: 2 years' experience with 28 patients at a single center. *Acta Neurochir (Wien)*. 2012;154(6):979-987.
4. Briganti F, Napoli M, Tortora F, et al. Italian multicenter experience with flow-diverter devices for intracranial unruptured aneurysm treatment with periprocedural complications: a retrospective data analysis. *Neuroradiology*. 2012;54(10):1145-1152.
5. Kulcsar Z, Wetzel SG, Augsburg L, Gruber A, Wanke I, Rufenacht DA. Effect of flow diversion treatment on very small ruptured aneurysms. *Neurosurgery*. 2010;67(3):789-793.
6. Cebral JR, Mut F, Raschi M, et al. Aneurysm rupture following treatment with flow-diverting stents: computational hemodynamics analysis of treatment. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011;32(1):27-33.
7. Lylyk P, Miranda C, Ceratto R, et al. Curative endovascular reconstruction of cerebral aneurysms with the Pipeline Embolization Device: the Buenos Aires experience. *Neurosurgery*. 2009;64(4):632-642; discussion 642-643; quiz N636.

8. Kulcsar Z, Houdart E, Bonafe A, et al. Intra-aneurysmal thrombosis as a possible cause of delayed aneurysm rupture after flow-diversion treatment. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011;32(1):20-25.
9. Hampton T, Walsh D, Toliás C, Fiorella D. Mural destabilization after aneurysm treatment with a flow-diverting device: a report of two cases. *J Neurointerv Surg*. 2011;3(2):167-171.
10. Zhang Y, Chong W, Qian Y. Investigation of intracranial aneurysm hemodynamics following flow diverter stent treatment. *Med Eng Phys*. 2013;35(5):608-615.
11. Larrabide I, Aguilar ML, Morales HG, et al. Intra-aneurysmal pressure and flow changes induced by flow diverters: relation to aneurysm size and shape. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013;34(4):816-822.
12. Schneiders JJ, Vanbavel E, Majoie CB, Ferns SP, van den Berg R. A flow-diverting stent is not a pressure-diverting stent. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013;34(1):E1-E4.
13. Morales HG, Kim M, Vivas EE, et al. How do coil configuration and packing density influence intra-aneurysmal hemodynamics? *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011;32(10):1935-1941.
14. Canton G, Levy DI, Lasheras JC. Changes in the intraaneurysmal pressure due to HydroCoil embolization. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005;26(4):904-907.
15. Sorteberg A, Sorteberg W, Turk AS, Rappe A, Nakstad PH, Strother CM. Effect of Guglielmi detachable coil placement on intraaneurysmal pressure: experimental study in canines. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001;22(9):1750-1756.
16. Augsburg L, Farhat M, Raymond P, et al. Effect of flow diverter porosity on intraaneurysmal blood flow. *Klin Neuroradiol*. 2009;19(3):204-214.
17. Suri H, Ionita CN, Baier RE, Rudin S. New variable porosity flow diverter (VPOD) stent design for treatment of cerebrovascular aneurysms. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2011;2011:1105-1108.
18. Ionita CN, Natarajan SK, Wang W, et al. Evaluation of a second-generation self-expanding variable-porosity flow diverter in a rabbit elastase aneurysm model. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011;32(8):1399-1407.
19. Wang K, Huang Q, Hong B, Li Z, Fang X, Liu J. Correlation of aneurysm occlusion with actual metal coverage at neck after implantation of flow-diverting stent in rabbit models. *Neuroradiology*. 2012;54(6):607-613.
20. Dorn F, Niedermeyer F, Balasso A, Liepsch D, Liebig T. The effect of stents on intra-aneurysmal hemodynamics: in vitro evaluation of a pulsatile sidewall aneurysm using laser Doppler anemometry. *Neuroradiology*. 2011;53(4):267-272.
21. Roszelle BN, Gonzalez LF, Babiker MH, Ryan J, Albuquerque FC, Frakes DH. Flow diverter effect on cerebral aneurysm hemodynamics: an in vitro comparison of telescoping stents and the Pipeline. *Neuroradiology*. 2013;55(6):751-758.
22. Seong J, Wakhloo AK, Lieber BB. In vitro evaluation of flow divertors in an elastase-induced saccular aneurysm model in rabbit. *J Biomech Eng*. 2007;129(6):863-872.
23. Seshadhri S, Janiga G, Beuing O, Skalej M, Thevenin D. Impact of stents and flow diverters on hemodynamics in idealized aneurysm models. *J Biomech Eng*. 2011;133(7):071005.
24. Trager AL, Sadasivan C, Lieber BB. Comparison of the in vitro hemodynamic performance of new flow diverters for bypass of brain aneurysms. *J Biomech Eng*. 2012;134(8):084505.
25. Trager AL, Sadasivan C, Seong J, Lieber BB. Correlation between angiographic and particle image velocimetry quantifications of flow diverters in an in vitro model of elastase-induced rabbit aneurysms. *J Biomech Eng*. 2009;131(3):034506.
26. Kulcsar Z, Augsburg L, Raymond P, et al. Flow diversion treatment: intra-aneurysmal blood flow velocity and WSS reduction are parameters to predict aneurysm thrombosis. *Acta Neurochir (Wien)*. 2012;154(10):1827-1834.
27. Meng H, Tutino VM, Xiang J, Siddiqui A. High WSS or low WSS? Complex interactions of hemodynamics with intracranial aneurysm initiation, growth, and rupture: toward a unifying hypothesis [published online ahead of print July 4, 2013]. *AJNR Am J Neuroradiol*. doi:10.3174/ajnr.A3558.
28. Castro MA, Putman CM, Sheridan MJ, Cebal JR. Hemodynamic patterns of anterior communicating artery aneurysms: a possible association with rupture. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30(2):297-302.
29. Fukazawa K, Ishida F, Umeda Y, et al. Using computational fluid dynamics analysis to characterize local hemodynamic features of middle cerebral artery aneurysm rupture points [published online ahead of print February 9, 2013]. *World Neurosurg*. doi:10.1016/j.wneu.2013.02.012.
30. Kadasi LM, Dent WC, Malek AM. Colocalization of thin-walled dome regions with low hemodynamic wall shear stress in unruptured cerebral aneurysms. *J Neurosurg*. 2013;119(1):172-179.
31. Miura Y, Ishida F, Umeda Y, et al. Low wall shear stress is independently associated with the rupture status of middle cerebral artery aneurysms. *Stroke*. 2013;44(2):519-521.
32. Xiang J, Natarajan SK, Tremmel M, et al. Hemodynamic-morphologic discriminants for intracranial aneurysm rupture. *Stroke*. 2011;42(1):144-152.
33. Wong GK, Lau JC, Poon WS. Flow diverting stents for cerebral aneurysm treatment: time to replace coiling? *J Clin Neurosci*. 2011;18(8):1143.
34. Meng H, Wang Z, Kim M, Ecker RD, Hopkins LN. Saccular aneurysms on straight and curved vessels are subject to different hemodynamics: implications of intravascular stenting. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27(9):1861-1865.

Supplemental digital content is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text and are provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal's Web site (www.neurosurgery-online.com).

XI. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Herrn Prof. Dr. med. Marc Brockmann für die Überlassung des Themas, seine fortwährende Unterstützung sowie seine kreativen Anregungen, die wesentlich zur Erstellung dieser Arbeit beigetragen haben. Ich danke ihm für die stets professionelle Begleitung in allen Phasen der Arbeit, seinem kompetenten Rat und Hilfe bei Planung, Durchführung und Auswertung der Experimente und nicht zuletzt für die warmherzige Aufnahme in die Arbeitsgruppe.

Zu besonderem Dank bin ich ebenfalls Herrn Prof. Dr. med. vet. Martin Kramer für die Annahme als Doktorandin an der Klinik für Kleintiere Chirurgie an der JLU Gießen sowie für die wertvolle Unterstützung und wissenschaftliche Anleitung verpflichtet.

Meiner Kollegin Lisa Kabelitz danke ich für ihre Unterstützung und die gute Zusammenarbeit. Mein spezieller Dank geht auch an das gesamte Team der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie der Uniklinik RWTH Aachen, insbesondere an Herrn Prof. Dr. med. Martin Wiesmann, bei welchem ich mich für die fortwährende Unterstützung in der Durchführung der Experimente bedanken möchte. Des Weiteren danke ich dem Team des Instituts für Versuchstierkunde für den stets reibungslosen Ablauf und die Unterstützung unserer Experimente.

Mein allerbesten Dank gilt meiner Familie, insbesondere meinen Eltern für ihr unerschütterliches Vertrauen in mich und die Unterstützung in Studium und Arbeit.

Meinen Freunden und Korrekturlesern möchte ich für ihren wiederholten Einsatz und freundschaftlichen Zusammenhalt danken.

XII. Erklärung

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

Andrea Nonn