

**Aus dem Institut für Klinische Radiologie
Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Professor Dr. med. Dr. h. c. M. Reiser, FACR, FRCR**

**Vergleich der mechanischen Eigenschaften verschiedener Gefäßcoils
und deren Thrombogenität**

**Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

**vorgelegt von
Victoria Elisabeth Schuhbeck
aus Mühldorf a. Inn**

2017

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Jörg-Christian Tonn
Prof. Dr. Eberhard Uhl

Mitbetreuung durch
den promovierten Mitarbeiter: Dr. T. Wagershauser

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 29.06.2017

Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Vergleich der mechanischen Eigenschaften verschiedener Gefäßcoils und deren Thrombogenität

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorliegende Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Victoria E. Schuhbeck

München, den 04.12.2016

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	1
1.1 Aneurysmen	1
1.2 Vaskuläre Malformationen	3
1.3 Hämorrhagien	4
1.4 Historischer Abriss der Gefäßcoils.....	5
1.5 Indikation der Gefäßcoils	9
1.6 Applikation der Gefäßcoils	10
1.7 Histopathologischer Heilungsverlauf nach Coilembolisation.....	11
1.8 Zielsetzung der Arbeit	12
2. MATERIAL UND METHODEN	13
2.1 Übersicht und Eigenschaften der verwendeten Gefäßcoils	13
2.2 Aufbau, Durchführung und Auswertung der Versuche	17
2.2.1 Abhängigkeit der HydroCoil Morphologie.....	17
Versuchsaufbau	17
2.2.2 Einflussfaktoren auf die Morphologie, Position und Thrombogenität von Gefäßcoils	20
2.2.2.1 Versuchsaufbau	20
2.2.2.2 Herstellung des Versuchsaufbaus	22
2.2.2.3 Versuchsdurchführung	23
2.2.2.4 Entwicklung des Versuchsaufbaus	27
3. ERGEBNISSE	33
3.1 Morphologie der HydroCoils	33
3.1.1 Struktur der HydroCoils: Einflussfaktoren pH-Wert und Osmolarität	34
3.1.2 Volumen der Hydrogelbeschichtung: Einflussfaktoren pH-Wert und Osmolarität.....	39
3.2 Morphologie und Position von Gefäßcoils im Blutkreislauf.....	42
3.2.1 Einflussfaktor Coillänge.....	58
3.2.2 Einflussfaktor Coiltyp	59
3.2.3 Einflussfaktoren Coilmorphologie und Gefäßgeometrie.....	59
3.3 Fließgeschwindigkeiten im Kreislaufmodell.....	61
3.4 Thrombogenität der Gefäßcoils im Kreislaufmodell	62
3.5 Okklusion embolisierter Aneurysmen: Einflussfaktor Aneurysma.....	69
3.5.1 Das Aneurysmavolumen.....	69
3.5.2 Die Aneurysmahalsweite.....	70
3.5.3 Der Aneurysmafundus.....	71
3.5.4 Die Dome-to-Neck Ratio	72
3.6 Okklusion embolisierter Aneurysmen: Einflussfaktor Gefäßcoil.....	73
3.6.1 Der Coiltyp.....	73

3.6.2 Die Coilmorphologie.....	75
4. DISKUSSION	76
4.1 Morphologie der HydroCoils in wässriger Lösung.....	76
4.1.1 Einflussfaktor pH-Wert.....	78
4.1.2 Einflussfaktoren Osmolarität und Ionenstärke.....	79
4.1.3 Stärke, Acetate und weitere Einflussfaktoren.....	80
4.2 Komplikation: Coilmigration und -protrusion	81
4.2.1 Coilprotrusion: Einfluss- und Risikofaktoren	82
4.2.2 Coilmigration: Einfluss- und Risikofaktoren	83
4.2.2.1 Das Gefäßcoil.....	83
4.2.2.2 Der Applikationsort	85
4.3 Therapeutischer Erfolg: Okklusion embolisierter Aneurysmen	86
4.3.1 Einflussfaktor Applikationsort	87
4.3.1.1 Die geometrische Relation der Aneurysmen zum Trägergefäß.....	87
4.3.1.2 Die Aneurysmamorphologie	87
4.3.2 Einflussfaktor Gefäßcoil.....	89
4.3.2.1 Die Coillokalisation innerhalb des Aneurysmas	90
4.3.2.2 Die Packungsdichte der Gefäßcoils	90
4.3.2.3 Die Coilmorphologie	91
4.3.2.4 Das Coilfabrikat.....	91
4.4 Limitation und methodische Einschränkung.....	94
4.4.1 Morphologie der HydroCoils in wässriger Lösung	94
4.4.2 Morphologie und Position von Gefäßcoils im Blutkreislauf	94
5. LITERATURVERZEICHNIS.....	96
6. ZUSAMMENFASSUNG	104
7. ANHANG	107
8. DANKSAGUNG	110

1. Einleitung

Coils, metallische Mikrospiralen, wurden ursprünglich als Alternative zur klassischen offenen-chirurgischen Versorgung intrakranieller Aneurysmen entwickelt. Endovaskulär in die Aussackungen der Gefäße appliziert, füllen sie diese zunächst mechanisch und bewirken nachfolgend durch stasebedingte Thrombusformation und Gewebeproliferation die Okklusion der Aneurysmen. 2008 wurden in den USA unrupturierte, intrakranielle Aneurysmen in 63% der Fälle embolisiert, während in 37% eine operative Behandlung mittels Clipping erfolgte [1]. Mittlerweile finden Gefäßcoils (dt. Embolisationsspulen) nicht mehr nur in der Neurochirurgie in der Behandlung von Aneurysmen Verwendung. In der Gefäßchirurgie werden Embolisationsspulen in diverse Aneurysmen und vaskuläre Malformationen elektiv appliziert, bei Hämorrhagien in kraniellen, zervikalen, thorakalen, abdominellen und peripheren Bereichen auch im Rahmen der Notfallbehandlung. Sie finden bei der Behandlung von Tumoren Anwendung, in der Urologie und Gynäkologie.

1.1 Aneurysmen

Aneurysmen sind lokale, angeborene oder erworbene Gefäßerweiterungen. Sie entstehen in Folge verminderter Gefäßwandstabilität durch Atherosklerose, Mediadegeneration, Trauma oder Entzündungen, oder sind mit erhöhtem Gefäßinnendruck assoziiert [2]. Als wichtigste Komplikationen ist die Aneurysmaruptur zu nennen, des Weiteren können arterielle Thromben auf Grund der veränderten Hämodynamik mit resultierendem Embolierisiko auftreten. Kompression benachbarter Strukturen und die Entstehung von Fisteln mit anliegenden Venen wurden ebenso beobachtet [3].

Je nach Wandbeteiligung lassen sich verschiedene Aneurysmen unterscheiden. Ein echtes Aneurysma, Aneurysma verum, bezeichnet eine umschriebene Erweiterung aller drei Wandschichten eines Gefäßes. Bei einem Aneurysma dissecans liegt eine Längsspaltung der Gefäßwand mit Ausbildung eines intramuralen Hämatoms vor. Dieses entsteht in 70% der Fälle durch Einriss der Intima, der innersten Gefäßschicht oder durch Ruptur der, die Gefäßwand versorgenden Vasa vasorum. Distal der Primärläsion kann dieses Lumen falsum durch sekundäre Ruptur der Intima weitere Verbindungsstellen zum eigentlichen Gefäßlumen, sogenannte

„reentries“ besitzen. Als Aneurysma spurium wird eine perivaskuläre Bindegewebshöhle bezeichnet, die über einen traumatischen oder entzündlich bedingten Gefäßwanddefekt von Blut durchströmt wird und mit Endothel ausgekleidet ist.

Morphologisch lassen sich sackförmige Aneurysmen (Aneurysma sacciformis), spindelförmige (Aneurysma fusiformis) und Aneurysma fusisacciformis, eine Kombination beider, unterscheiden (Abbildung 1) [3-5]. Zu Riesenaneurysmen werden Aneurysmen mit einem Durchmesser (Dome) von mehr als 25 mm gezählt [6].

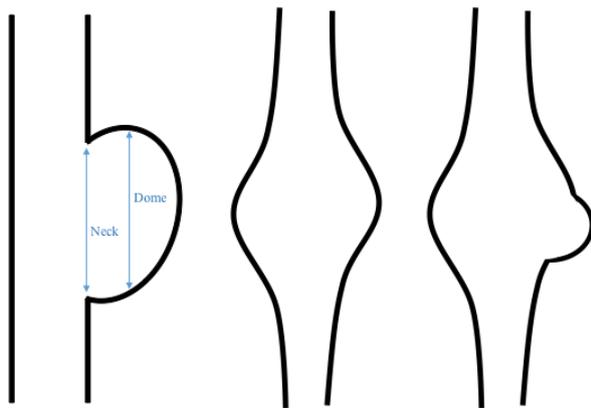


Abbildung 1: Morphologische Einteilung arterieller Aneurysmen: Aneurysma sacciformis, Aneurysma fusiformis, Aneurysma fusisacciformis

Die Prävalenz abdomineller Aortenaneurysmen wurde 2002 mit über 8% angegeben [7]. Aneurysmen der Iliakal- und Femoral-/Poplitealarterie werden in den USA mit einer Inzidenz von 0,26 und 1,00 pro 100000 Frauen und 6,58 und 7,39 pro 100000 Männern angegeben [8]. In der Literatur finden sich über 3000 Fälle viszeraler Aneurysmen, die genaue Inzidenz ist nicht bekannt. Betroffen sind vor allem die Arteria splenica (60%) und die Arteria hepatica (20%), daneben die Arteria mesenterica superior (5,5%), gefolgt vom Truncus coeliacus (4%), Arteria gastrica und epipoica (4%), Arteria pancreaticoduodenalis und pancreatica (2%) sowie Arteria mesenterica inferior [2, 9]. Aneurysmen der Arteria renalis finden sich mit einer Inzidenz von 0,7-1,0% und treten in 10% der Fälle bilateral auf [10].

Intrakranielle arterielle Aneurysmen treten bei Erwachsenen ohne spezifische Risikofaktoren mit einer Prävalenz von 2,3% auf [11]. Rupturiert ein intrakranielles Aneurysma kommt es zu einer Subarachnoidalblutung, die mit einer Gesamtmortalität von etwa 25% verbunden ist [12].

1.2 Vaskuläre Malformationen

Vaskuläre Malformationen gehören zusammen mit den vaskulären Tumoren zu den vaskulären Anomalien. Ihre Prävalenz wird von Eifert et al. auf 1,5% geschätzt [13]. Die kongenitalen Fehlbildungen des Gefäßsystems entstehen meist während der vaskulären Morphogenese und bestehen aus unreifen Gefäßbestandteilen. Sie zeichnen sich anders als vaskuläre Tumore nicht durch zelluläre Proliferation aus [14], sondern zeigen eine Größenzunahme über mehrere Dekaden, häufig infolge hormoneller Umstellungen während Pubertät oder Schwangerschaft. Klinisch imponieren vaskuläre Malformationen als Hautverfärbung und Deformierung und können Hämorrhagien und Schmerzen infolge Ischämien oder Infiltrationen des umliegenden Gewebes sowie Infektionen und Thrombosen verursachen [15].

Vaskuläre Malformationen werden in der Klassifikation für vaskuläre Anomalien 2014 der International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA) unterteilt in einfache vaskuläre Malformationen, kombinierte Malformationen, Malformationen der wichtigsten Blutgefäße sowie mit anderen Anomalien assoziierte Malformationen [16].

Einfache vaskuläre Malformationen betreffen zumeist nur einen Gefäßtypus. Zu ihnen zählen venöse Malformationen (VM), welche meist als livide, kompressible Knoten an den Extremitäten und der oralen Mukosa auftreten, kapilläre Malformationen (CM), die sich klinisch als kutane Teleangiektasien äußern, lymphatische Malformationen (LM), die als wenig komprimierbare Raumforderungen unter gesunder oder leicht livider Haut imponieren und primäre Lymphödeme [17-19]. Weitere einfache vaskuläre Malformationen sind arteriovenöse Fisteln (AVF) und arteriovenöse Malformationen (AVM), wobei bei Ersteren eine direkte Verbindung zwischen zuführender Arterie und abführender Vene besteht, bei Letztgenannten, ein sogenannter Nidus abnormer Gefäße die zuführende Arterie mit der abführenden Vene verbindet [18] (Anhang: Tabelle 21). Kombinierte vaskuläre Malformationen werden definiert als Läsion bestehend aus mindestens zwei verschiedenen vaskulären Malformationen (Anhang: Tabelle 22).

Anomalien von Venen, Arterien oder großen Lymphgefäßen bezüglich Ursprung, Verlauf, Anzahl, Länge, Durchmesser oder Klappen werden als Malformationen der wichtigsten Blutgefäße bezeichnet (Anhang: Tabelle 23). Assoziationen vaskulärer Malformationen mit anderen Anomalien des Skeletts, des Weichteilgewebes oder innerer Organe nehmen eine eigene Untergruppe ein (Anhang: Tabelle 24), ebenso vorläufig unklassifizierte vaskuläre Malformationen (Anhang: Tabelle 25).

Basierend auf der Klassifikation bezüglich der Hämodynamik von Mulliken und Glowacki werden zudem Malformationen mit niedriger (slow-flow) und Malformationen mit hoher Flussrate (high-flow) unterschieden [14]. Zu letzteren zählen arteriovenöse Malformationen, arteriovenöse Fisteln, kapillär-arteriovenöse Malformationen (CAVM) und kapillär-lymphatisch-arteriovenöse Malformationen (CLAVM).

1.3 Hämorrhagien

Hämorrhagien beschreiben den Austritt von Blut aus dem Gefäßsystem auf Grund von Schädigungen oder Verletzungen arterieller, venöser oder kapillärer Gefäße. Einblutungen in angrenzendes Bindegewebe werden als Hämatome bezeichnet, innere Blutungen beschreiben den Blutaustritt in benachbarte Organe oder Körperhöhlen, bei äußeren Blutungen dringt das Blut an die Körperoberfläche.

Bekanntester Vertreter innerer Blutungen infolge von Gefäßerosionen sind die akuten gastrointestinalen Blutungen. Dabei wurde die jährliche Inzidenz unterer gastrointestinaler Blutungen im Jahre 2001 in den USA mit 20.5 bis 27 pro 100000 in der erwachsenen Bevölkerung angegeben, die jährliche Inzidenz der oberen gastrointestinalen Blutungen mit 1-2/1000. [20]

Die jährliche Inzidenz von Gefäßverletzungen wurde zwischen 1991 bis 1999 vom Finnischen Gefäßregister (Finnvasc) mit 1,3/100000 Einwohner angegeben. Gefäßverletzungen werden je nach Ätiologie in direkte und indirekte Verletzungen unterteilt. Bei indirekten Gefäßverletzungen rupturieren Intima und Media zirkulär durch Überdehnung der Gefäße, beispielsweise nach Luxation großer Gelenke. Direkte Gefäßverletzungen können als offene oder geschlossene Verletzungen vorliegen. Bei Letzteren liegen meist langstreckige Defekte der Gefäßwand unter Aussparung der Adventitia vor, welche durch Scherkräfte bei Kontusion oder Dezeleration verursacht werden. Offene Gefäßverletzungen dagegen sind lokal begrenzt und verursachen wegen fehlender Retraktion von Intima und Media oft akut starke Blutungen und können langfristig traumatische Aneurysma spurium, Aneurysma verum oder arteriovenöse Fisteln zur Folge haben [21-23]. Sie entstehen bei penetrierenden Traumen wie Stich-, Schuss- und Pfählungsverletzungen oder iatrogenen Eingriffen [21, 22]. Ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen der steigenden Anzahl von iatrogenen Gefäßtraumen und der zunehmenden Rate interventioneller Gefäßeingriffe und laparoskopischer Techniken wurde in

Skandinavien innerhalb von zehn Jahren um die letzte Jahrtausendwende beobachtet. Im Jahr 2005 überschritt schließlich der Anteil iatrogen verursachter Gefäßverletzungen bezogen auf die Gesamtzahl vaskulärer Verletzungen in Skandinavien die 40 Prozentmarke [24, 25].

1.4 Historischer Abriss der Gefäßcoils

In der Entwicklung therapeutischer Verfahren zur Behandlung von Aneurysmen entstand eine Vielzahl von extra-, intra- und endovaskulären Techniken, sodass im Folgenden nur auf die wesentlichen eingegangen werden soll.

1937 gelang es erstmals ein intrakranielles Aneurysma erfolgreich und reliabel zu therapieren. W. E. Dandy trennte über einen kraniellen Zugang mittels einer extravaskulär angebrachten Metallklammer einen Aneurysmasack vom Circulus Willisi ab, etablierte das bis heute erfolgreich angewendete Verfahren des Clippings und läutete eine neue Ära der vaskulären Neurochirurgie ein [26].

Alksne und Smith injizierten Mitte der 70er Jahre eine Suspension aus Eisenpartikeln und Methylmethacrylat direkt in ein Aneurysma und positionierten diese mit Hilfe eines extravaskulären Magneten. Allerdings kam es nach Entfernen des Magneten wiederholt zum Zerfall des entstandenen Thrombus, so dass sich die Technik nicht gegen das erfolgreiche Clipping-Verfahren durchsetzen konnte [27-32].

Alle bis dahin etablierten Verfahren waren massiv invasive Eingriffe; Kraniotomie, Retraktion von Hirngewebe und Manipulation der Gefäße führten häufig zu Komplikationen wie Ischämien und Sepsis. Ein Umbruch der vaskulären Neurochirurgie fand mit der Entwicklung von Kathetersystemen und Führungsdrähten statt [33].

Serbinenko entwickelte die aufgekommene endovaskuläre Therapie weiter und versuchte als Erster, Aneurysmen mittels aufblas- und ablösbarer Mikroballone aus Latex zu okkludieren, die über Katheter in die entsprechenden Gefäßen positioniert wurden. Die Ballons erreichten allerdings auf Grund ihrer Form und der fehlenden Anpassungsfähigkeit nie einen vollständigen Verschluss der morphologisch oftmals komplexen Aneurysmen. Das einem Kugelventil gleichenden Gefüge aus Ballon und Restvolumen begünstigte die Rekanalisation, führte in vielen Fällen zu Erweiterungen und zur Ruptur der Aneurysmen. Zudem eigneten sich die Ballons nicht zur Behandlung akuter Subarachnoidalblutungen oder Vasospasmen [34].

1990 entwickelten Dowd, Arnaud und Higashida schließlich "pushable Coils". Diese bestanden aus, zu einer Spirale gewundenen, dünnen Platindrähten und entfalteten ihre helikale Sekundärstruktur auf Grund des Memory-Effekts nach mechanischer Freisetzung aus dem Katheter. Die Windungen passten sich der Aneurysmageometrie besser an als die Mikroballons und lösten diese bei der Embolisation intrakranieller Aneurysmen ab (Abbildung 2).

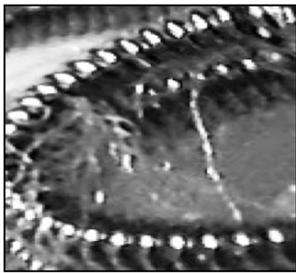


Abbildung 2: Cook Tornado Embolization Microcoil.

Aufgrund der starren Konsistenz und der geringen Länge der Coils wurde nur mäßige Packungsdichte und Okklusion erreicht. Zudem konnten sie, sobald sie aus dem Katheter freigesetzt worden waren, in ihrer Position nicht mehr korrigiert oder gar entfernt werden [35-38]. Der italienische Neurochirurg Guido Guglielmi löste dieses Problem, indem er in den darauffolgenden Jahren einen, auf Elektrolyse basierenden Ablösemechanismus entwickelte. Der "Guglielmi Detachable Coils" (GDC) besteht aus Platin und wird mit der Spitze eines Führungsdrahts aus rostfreiem Stahl verlötet. Nach optimaler Positionierung über einen Katheter wird er durch das Anlegen von elektrischem Strom am distalen Ende des Führungsdrahtes von diesem elektrolytisch getrennt und kann so kontrollier- und korrigierbar freigesetzt werden. Dieser Vorgang wird wiederholt bis eine maximale Packungsdichte der Coils im Aneurysma erreicht ist [39-41].

Die nunmehr zuverlässige Absetzbarkeit der Coils überzeugte, allerdings dichteten die anfänglich noch recht steifen, zweidimensionalen Coils breitere Aneurysmahälsen nicht ausreichend ab, ragten in die Gefäße hinein oder migrierten aus den Aneurysmen. Basierend auf der Remodeling-Technik, die erstmals 1994 von Moret beschrieben wurde, gelangen Aletich et al. mit dem Ballon-unterstützten Coiling bei Aneurysmen mit weiten Hälsen exzellente Ergebnisse. Während der Coilembolisation wurden das Hauptgefäß und die Öffnung der Aneurysmen durch einen endovaskulär eingebrachten Mikroballon 1-5 Minuten abgedichtet, sodass die Coils sicher in das Aneurysma appliziert werden konnten [42-46].

Doch versagte das Ballon-unterstützte Coiling bei Aneurysmen mit besonders kleinem Verhältnis von Durchmesser (Dome) und Aneurysmaöffnung (Neck) und auch die Embolisation fusiformer Aneurysmen bereitete weitere Schwierigkeiten. Ende des 20. Jahrhunderts nutzte Higashida die Fortschritte im Bereich der Stenttechnologie und entwickelte die Stent-unterstützte Embolisation. Er positionierte flexible Koronarstents vor Aneurysmaöffnungen und setzte die Coils durch die Gitterwand der Stents in den Aneurysmen frei. Die Stents verhinderten die Okklusion der Gefäße gewährleisteten mit den eingebrachten Coils einen dauerhaften und sicheren Verschluss der Aneurysmen [47].

Eine Auswertung der National Inpatient Sample durch Andaluz et al. ergab eine Verdopplung der endovaskulären Eingriffe innerhalb des Zeitraums von 1993 bis 2003 während die Anzahl der Clipping Verfahren konstant blieben [48]. Mit der Jahrtausendwende begann eine rasante Weiterentwicklung der Coil Technologie innerhalb eines aufstrebenden Industriezweigs.

Target Therapeutics brachte noch 1990 den ersten dreidimensionalen Coil auf den Markt. Dieser entfaltet nach Freisetzung eine komplexe, das Aneurysma ausfüllende 3D-Konfiguration. Im Gegensatz zum Stent-assistierten Coiling verschließen sie die Aneurysmahäse innerhalb des Aneurysmas und unterbinden so die Migration der Coils. In den Folgejahren konnte mit der Konstruktion von Coils erhöhter Flexibilität die Packungsdichte gesteigert und die Wahrscheinlichkeit einer Rekanalisierung gesenkt werden. Die Drähte dieser Coils sind noch feiner, die engen Sekundärwindungen entzerrt.

Eine besonders hohe Packungsdichte verspricht der von Codman 2009 entwickelte Orbit Galaxy Coil. Dieser verfügt über einen Kerndraht mit multiplen Sollbruchstellen, und kann dadurch auch komplexere Konformationen annehmen. Ähnliche Ergebnisse wurden mit einer Serie von Coils erzielt, die auf Grund triangulärer Primärwindungen biegsamer und anpassungsfähiger sind. Um während des Einbringens und Positionierung der Coils eine Änderung der immer komplexeren Morphologie zu verhindern, wurde ein Kernfilament aus Polymer eingefügt, das die Dehnungsstabilität erhöhte [49].

Weitere Modifikationen fanden neben der Morphologie im Bereich des Materials und der Beschichtung statt. Platin als Kernmaterial wurde auf Grund seiner Eigenschaften (inert, biokompatibel, röntgendicht und von Elektrolyse unbeeinflusst) beibehalten, aber durch zusätzliche Komponenten erweitert.

2002 stellte Microvention die ersten Gel-Platin Hybrid Coils vor. Diese verfügten über eine von Draht umwickelte Hydrogelbeschichtung, die in wässriger Lösung auf ein vierfaches des ursprünglichen Volumens expandierte und eine erhöhte Packungsdichte erzielte. Die anfänglich

noch steifen und unflexiblen HydroCoils wurden bald durch HydroSoft und HydroFrame abgelöst, die aufgrund des volumenreduzierten, zwischen den Primärwindungen eingebrachten Gels, sehr viel biegsamer waren. Im Gegensatz zu den Vorgängermodellen war das Einbringen der Hydrocoils außerdem weniger zeitlimitiert und die Entfaltung des Hydrogels nicht wärmeabhängig [49, 50].

Die Unternehmen Stryker und ev3 entwickelten faserige Coils und fügten zwischen die Sekundärwindungen Polymerfasern aus Nylon und Polyglykolsäure (PGA) ein, um die Thrombogenität der Coils zu erhöhen [49].

Polyglykolsäure (PGA) und Polyactidsäure (PGLA) als bioaktive Beschichtung sollten die Wundheilungskaskade anregen und die Endothelialisierung der Aneurysmaöffnung beschleunigen [49, 50].

1.5 Indikation der Gefäßcoils

Anfänglich lediglich zur Embolisation intrakranieller Aneurysmen verwendet, wurde die Indikation für Mikrospiralen mittlerweile auf weitere Lokalisationen und Diagnosen ausgeweitet. Allgemein werden interventionell-radiologisch verschließende Verfahren bei Therapie und Prophylaxe von Blutungen angewandt, wie Hämorrhagien der Arteria renalis oder der Arteria gastroduodenalis. (Abbildung 3, Abbildung 4). Sie werden eingesetzt bei der Behandlung vaskulärer Fehlbildungen und unerwünschter Gefäßverbindungen sowie in der präoperativen und palliativen Tumorthherapie [51-73] (Tabelle 1).

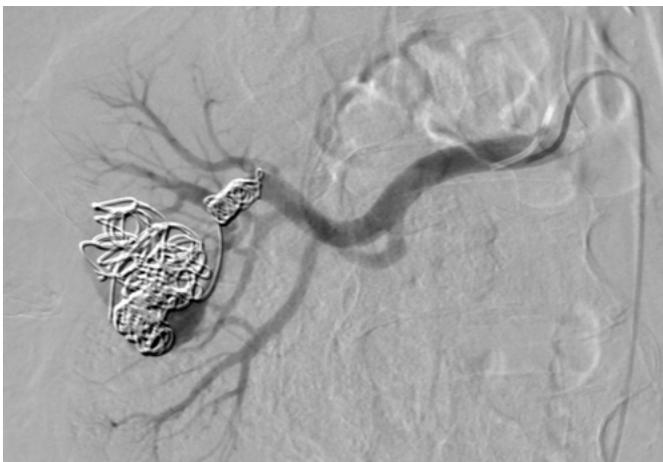


Abbildung 3: Embolisation renalen Segmentarterie mittels Gefäßcoils bei Hämorrhagie, Institut für klinische Radiologie der Universität München, Großhadern

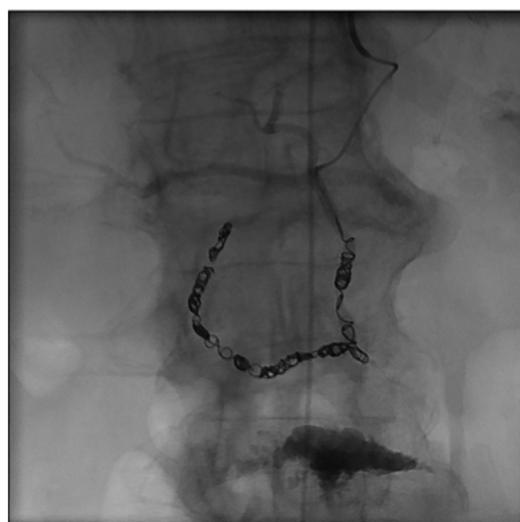
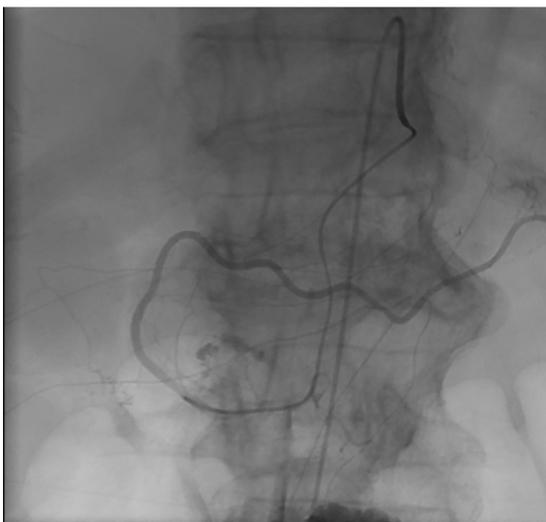


Abbildung 4: Embolisation der Arteria gastroduodenalis mittels Gefäßcoils bei Hämorrhagie, Institut für klinische Radiologie der Universität München, Großhadern

Indikationsgebiete	Diagnosen:
Kranielle Gefäße	Aneurysmen
Zervikale Gefäße	Vaskuläre Malformationen
Thorakale Gefäße	Hämorrhagien
Abdominelle Gefäße	Tumorspeisende Arterien
Periphere Gefäße (Extremitäten)	Uterusmyome

Tabelle 1: Auswahl an Indikationen von Gefäßcoils.

1.6 Applikation der Gefäßcoils

Gegenwärtig werden Embolisationsspulen in zwei Applikationsformen angeboten: "pushable" und "detachable" Coils. "Pushable Coils" werden mittels Führungsdraht aus dem Katheter geschoben oder durch eine, als Bolus in den Katheter injizierte Natriumchloridlösung freigesetzt. Bei "Detachable Coils" dagegen werden mechanische Ablösemechanismen wie Schraub- und Kupplungstechniken oder elektrolytische Mechanismen verwendet [74].

Die Applikationsform schiebbarer Coils hat sich seit der Entwicklung der ersten Platinspulen 1990 durch Dowd, Arnaud und Higashida kaum verändert und wird nach wie vor angewendet. Mittels Standardverfahren wird ein Applikationskatheter über einen Zugang zum Hauptgefäß oder zum Gefäßsystem möglichst nah an die Zielläsion positioniert. Modelle wie die Tornado®- oder MReye® Embolisationsspiralen, werden bereits in einer Ladekartusche vorgeladen geliefert. Diese Ladekartusche wird mit dem Metallende voran in den Fuß des Katheteransatzes eingeführt und verriegelt. Anschließend wird ein Schiebemandrin oder der steife Teil des Führungsdrahts in diese eingeführt und das Coil in die ersten 20 bis 30cm des Katheters geschoben, mit dem flexiblen Ende des Führungsdrahts weiter bis in die Spitze des Katheters. Nach Positionskontrolle mit Hilfe eines Angiogramms erfolgt die Entfaltung des Coils, indem es über die Spitze des Katheters hinaus in das Zielgefäß geschoben wird. Alternativ kann das Coil auch durch Spülen mit Kontrastmittel oder Kochsalzlösung im Zielgefäß platziert werden [75, 76].

Die Applikation Hydrogel beschichteter Coils erfolgt nach gleichem Prinzip, erfordert jedoch in der Vorbereitung eine ausreichende Hydratation des Coils, um nach dessen Positionierung eine rasche Entfaltung der sekundären Form zu gewährleisten. Hierzu wird die Einführhilfe mit der Embolisationsspirale für drei Minuten mit Kochsalzlösung gefüllt. Die nachfolgenden Schritte entsprechen obiger Beschreibung. Dabei muss darauf geachtet werden, dass das Lumen des

Katheters ununterbrochen mit Kochsalzlösung gespült wird und die Freisetzung des Hydrocoils innerhalb von drei Minuten erfolgt, um eine vorzeitige Aufweitung des Coils zu verhindern [77].

Detachable Coils werden dagegen nach einem, auf Elektrolyse basierenden Ablösemechanismus freigesetzt, der 1991 von dem Neurochirurgen Guido Guglielmi entwickelt wurde. Die Embolisationsspule befindet sich in einer Einführschleuse und ist über eine Ablösungszone mit der Implantat-Führung verbunden. Diese wird in einen, über das Hauptgefäß adäquat positionierten Applikationskatheter eingeführt und vorgeschoben bis die Spule die gewünschte Position erreicht hat. Im Anschluss wird das proximale Ende der Implantat-Führung in den I.D. (Instant Detacher, Schnelltrenner) geschoben und aktiviert. Die Spule wird auf Grundlage der Elektrolyse durch Gleichstrom von der Implantat-Führung unter Röntgendurchleuchtung getrennt und freigesetzt.

Falls die elektrolytische Ablösung versagt, lässt sich das Coil auch mechanisch lösen. Die Implantat-Führung wird dabei extrakorporal um 180° gebogen und begradigt bis sie sich öffnet. Der proximale Abschnitt der Implantat-Führung wird 2-3 cm zurückgezogen und die Embolisationsspule frei gesetzt [78, 79].

1.7 Histopathologischer Heilungsverlauf nach Coilembolisation

Nach erfolgter Applikation von Platincoils in Aneurysmen oder Gefäßen ändert sich in diesen die Hämodynamik, es entstehen Areale niedriger Flussgeschwindigkeit und Stase. Dies begünstigt die Adhäsion und Aggregation von Thrombozyten an der Coiloberfläche und an der Gefäßwand. In den entstandenen Thrombus wachsen ausgehend von der Peripherie Kapillaren ein, Makrophagen und andere Entzündungszellen emigrieren aus der Blutbahn. Nach einer Woche erfolgt die Auflösung des Thrombus und nach weiteren ein bis drei Monaten die Bildung von vaskularisiertem, fibrösem Bindegewebe, welches den Fundus ausfüllt und die Coils und die Aneurysmaöffnung bedeckt. Nach mehr als zwölf Monaten wird die dünne Membran über der Aneurysmaöffnung durch zweischichtiges Endothel ersetzt. Die histopathologischen Stadien konnten in diversen Autopsiebefunden nach der Embolisation cerebraler Aneurysmen mit GDCs in Menschen beobachtet werden [80-84].

1.8 Zielsetzung der Arbeit

Der Großteil der Kenntnisse über die pathophysiologischen Vorgänge nach Coilapplikation wurde bisher durch Auswertung von Autopsien und Tiermodellen gewonnen, die erst nach Wochen der Applikation erfolgte.

Die primäre Zielsetzung der vorliegenden experimentellen in-vitro Arbeit war, Aufschluss über die Vorgänge unmittelbar nach Coilembolisation zu erlangen sowie deren Bedeutung für den weiteren Heilungsverlauf. Untersucht wurde die Hypothese, dass sowohl Embolisationsspulen als auch Gefäße Einfluss haben auf Morphologie und Position des entfalteten Coils sowie auf die Geschwindigkeit der Gefäßokklusion. Dafür wurden spezielle Modelle entwickelt, in welchen Embolisationsspulen in eigens konzipierten Aneurysmen innerhalb eines Blutkreislaufs zeitgleich beobachtet werden konnten.

Besonderes Interesse galt ferner den Azur Peripheral HydroCoils. Die morphologischen Veränderungen der zusätzlichen Hydrogelbeschichtung wurde in weiteren Versuchen unter dem Einfluss verschiedener Variablen (pH-Wert, Osmolarität und Ionenstärke) untersucht.

Die gewonnenen Erkenntnisse sollen die Wahl der adäquaten Embolisationsspiralen in Abhängigkeit des jeweiligen Indikationsgebietes erleichtern.

2. Material und Methoden

Diverse Gefäßcoils wurden in unten beschriebenen Modellen hinsichtlich ihrer Thrombogenität, Morphologie und Position innerhalb eines Blutkreislaufs untersucht.

2.1 Übersicht und Eigenschaften der verwendeten Gefäßcoils

In Tabelle 2 werden die Eigenschaften der verwendeten Coils, deren Vertrieb und die Art der Freisetzung vorgestellt.

Name	Firma	Material	Applikation	l	d(s)	d(i)
Tornado Embolization Microcoil	Cook®	Platin, Syntheticfaser	pushable	4	2-4	0,018
				5	2-5	0,018
				7	2-6	0,02
				9,5	4-8	0,02
				14,2	4-10	0,018
Mreye Embolization Coil	Cook®	Inconel (Nickel-Chrom-Legierung)	pushable	4	3	0,035
				5	5	0,035
				5	7	0,035
				5	8	0,035
				5	10	0,035
				5	12	0,035
Fiber Concerto Detachable Coil	Covidien®	Platin, Nylonfasern	detachable	8	2	0,0115
				8	3	0,0115
				10	4	0,0125
				30	7	0,0135
				30	8	0,0135
				30	10	0,0135
Azur Peripheral HydroCoil	Terumo®	Platin, Hydrogel-Polymer	pushable	2	3	0,018
				2	4	0,018
				4	4	0,018
				4	5	0,018
				10	8	0,018

Tabelle 2: Übersicht der verwendeten Coils. L, Coillänge [cm]; d(s), Sekundärdurchmesser [mm]; d(i), Primärdurchmesser [Zoll].

Materialien der Gefäßcoils

Embolisationsspiralen werden in verschiedenen Ausführungen gefertigt, die sich in Morphologie und Material unterscheiden. Die Basis bilden meist Platin oder Superlegierungen. Beschichtungen aus Hydrogelpolymer oder in die Windungen eingefügte Nylon- oder Synthetikfasern ergänzen häufig die Grundstruktur und finden sich auch bei den untersuchten Gefäßcoils.

Tornado Embolization Microcoil

Die Tornado-Embolisationsspiralen werden von Cook Medical, USA, produziert. Sie verfügen nach Freisetzung über eine tornadoförmige Konfiguration (Abbildung 5) und variieren im Durchmesser zwischen 2-3 mm und 5-10 mm. Der Innendurchmesser beträgt je nach Modell 0,018" oder 0,035", die Länge zwischen 2,6 cm und 14,2 cm.

Die Coils werden aus Platinspiralen gefertigt, in deren Windungen abschnittsweise synthetische Fasern angeordnet sind. Die Freisetzung erfolgt mittels Schiebemandrin oder Spülung des Katheters mit einem Kochsalzbolus.

Eingesetzt werden Tornado Embolization Microcoils bei der Embolisation selektiver Versorgungsgefäße arteriovenöser Missbildungen und anderer vaskulärer Läsionen und empfehlen sich vor allem bei sich verjüngenden Gefäßen. Präklinische Studien beweisen, dass die Coils gemäß Standard F2503 der US-amerikanischen Gesellschaft für Prüfung und Materialien (American Society for Testing and Materials, ASTM) international als "MR conditional" einzustufen sind [76].



Abbildung 5: Cook Tornado Embolization Microcoil.

MReye Embolization Coil

Auch das MReye Embolization Coil ist ein Produkt von Cook Medical, USA. Es nimmt nach Applikation eine helikale Struktur an (Abbildung 6), deren Durchmesser zwischen 2 mm und 25mm liegt. Der Innendurchmesser beträgt 0,035" oder 0,038", die Länge des entrollten Coil zwischen 2 cm und 15 cm. Die Coils werden mit Hilfe eines Führungsdrahtes in die Zielgefäße eingebracht. Sie bestehen aus einer Superlegierung, die hinsichtlich physikalischer Eigenschaften und Röntgengichte Edelstahl gleicht und besitzen in den Zwischenräumen der Windungen Synthetikfasern. Verwendet werden MReye Embolization Coil bei der arteriellen und venösen Gefäßembolisation [75].



Abbildung 6: MReye Embolization Coil. Links, Ansicht von oben; Rechts, laterale Ansicht.

Ev3 Fiber Concerto Detachable Coil

Das Ev3 Fiber Concerto Detachable Coil des US-amerikanischen Unternehmens Covidien mit europäischem Sitz in Irland ist eine elektrolytisch ablösbare Embolisierungsspule. Sie basiert auf einer, von Nylonfasern durchsetzten Platinspirale (Abbildung 7) und ist für arterielle und venöse Embolisierungen im peripheren System indiziert. Die Ablösung erfolgt durch Abreißen der Seele des Drahtes. Die Coils Typ Nylon werden mit einem Innendurchmesser von 0,0115", 0,0125" und 0,0135", sowie einem Durchmesser der Windungen von 2-20 mm produziert. Die Länge der entfalteten Coils liegt zwischen 4 cm und 50 cm [78].



Abbildung 7: Ev3 Fiber Concerto Detachable Coil.

Azur Peripheral HydroCoil

Die Azur Peripheral HydroCoils (Abbildung 8) von Terumo Corporation, Japan, sind Platinspiralen, die von einer porösen Schicht aus Hydrogel umhüllt sind. Dieses Hydrogel basiert auf Polyacrylamid und Natriumacrylatpolymeren und erreicht Angaben des Herstellers zufolge durch Absorption von Wassermolekülen bei Blutkontakt nach 20 min ein nahezu fünffaches Füllungsvolumen im Vergleich zu Platincoils derselben Größe [85, 86]. Zudem soll das Material Hydrogel die Gerinnungskaskade und Gewebeproliferation im Rahmen des Heilungsprozesses unterstützen [87].

HydroCoils werden nach adäquater Hydratation in der Einführschleuse mit Hilfe eines Führungsdrahts appliziert, elektrisch durch Korrosion abgelöst und dienen der peripheren endovaskulären Embolisation. Vom Hersteller genannte Indikationen sind arteriovenöse Fehlbildungen, arteriovenöse Fisteln, Aneurysmen und anderen Läsionen des peripheren Gefäßsystems. Kontraindiziert sind die Embolisierungsspiralen bei vorliegendem oder drohendem Gefäßspasmus, schweren atheromatösen Erkrankungen oder offenen extra-intrakraniellen Anastomosen. Ebenso kontraindiziert sind HydroCoils bei Endarterien, welche direkt zu Hirnnerven führen, eine superselektive Coil-Platzierung nicht möglich erscheint, der AV-Shunt größer ist als das Coil, oder die Arterien, welche die zu behandelnde Läsion versorgen, für einen Embolus zu klein sind.

Erhältlich sind die HydroCoils mit einem Innendurchmesser von 0,018". Die Durchmesser der Windungen variieren zwischen 2 mm und 10 mm, die Länge der entwundenen Coils zwischen 2 cm und 14 cm [77].



Abbildung 8: Azur Peripheral HydroCoil (vor Hydratation).

2.2 Aufbau, Durchführung und Auswertung der Versuche

2.2.1 Abhängigkeit der HydroCoil Morphologie

Der Erfolg der Embolisation mit HydroCoils basiert laut Hersteller auf der speziellen Oberfläche der Hydrogelbeschichtung, welche die Gerinnungskaskade unterstützen soll, sowie auf dem bei Hydratation zunehmenden Volumen, durch welches die Gefäße mechanisch effektiver und räumlich flexibler okkludiert werden als von unbeschichteten Embolisierungsspulen [85, 88]. Ferner entscheidet das Quellverhalten des Hydrogelmantels in der Einführschneise und im Katheter über das Gelingen der Coilapplikation.

Die Änderung der Hydrogeloberfläche und des -volumens sowie der Morphologie der HydroCoils wurden in Abhängigkeit diverser Faktoren wie pH-Wert und Osmolarität untersucht.

Versuchsaufbau

pH - Abhängigkeit der HydroCoil Morphologie

Um das Quellverhalten der Hydrogelbeschichtung von Hydrocoils in Abhängigkeit vom pH-Wert zu untersuchen, wurden vier steril verpackte Azur Peripheral HydroCoils mechanisch von der Implantat-Führung abgelöst, indem die Implantat-Führung wiederholt um 180° gebogen, begradigt und zurückgezogen wurde, in jeweils eine Vertiefung einer transparenten Tüpfelplatte (Abbildung 9) eingebracht und mit 1,5 ml der entsprechenden pH Pufferlösung (ca. 25 °C) bedeckt. Zur Herstellung definierter pH Pufferlösungen (pH = 4, 6, 7 und 9) wurde ein Natriumborat (16 mM)/ Natriumcitrat (6.2 mM) Puffer verwendet und mit Natriumhydroxid auf die entsprechenden pH-Werte titriert. Die Osmolarität war mit 300 mosm/l der physiologische Osmolarität der Körperflüssigkeiten ca. 290-295 mosm/l angenähert [89].

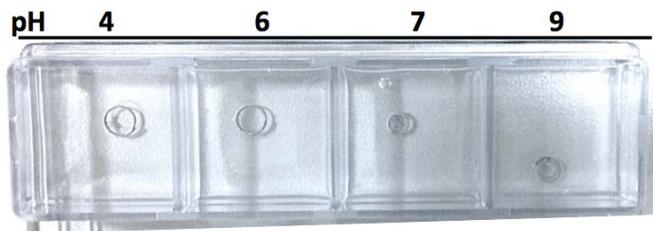


Abbildung 9: Tüpfelplatte mit Lösungen der pH-Werte 4, 6, 7 und 9 und bereits eingebrachten HydroCoils..

Nach definierten Zeitabständen wurden Transparenz und Oberflächenstruktur der Hydrogelbeschichtungen makroskopisch, sowie mikroskopisch mit Hilfe eines digitalen Mikroskops (Biolux NV 20x-1280x; Bresser GmbH) untersucht, sodass der Quellvorgang nicht unterbrochen werden musste. Die Messung der Primärdurchmesser der Coils und der Wanddicken der Hydrogelbeschichtungen erfolgte anhand der mikroskopischen Aufnahmen (Programm ImageJ 1.48q; Wayne Rasband National Institutes of Health, USA).

Weitere Einflussfaktoren auf die Morphologie von HydroCoils

Weitere Einflussfaktoren auf das Quellverhalten der Hydrogelbeschichtung wurden durch Hydratisierung der HydroCoils in verschiedenen Quelllösungen untersucht. Dazu wurden die HydroCoils nach obig beschriebenem Prinzip frei gesetzt und jeweils mittig in eine runde Schale aus Zellulose mit einem Durchmesser von 5 cm und einer Höhe von etwa 2 cm eingebracht (Abbildung 10).



Abbildung 10: Zelluloseschalen mit eingebrachten HydroCoils.

Anschließend wurden die Spulen mit der entsprechenden Lösung großzügig benetzt und bei konstanter Lösungstemperatur von ca. 25°C beobachtet. Als Quelllösungen verwendet wurden jeweils etwa 20 ml Jonosteril® Infusionslösung, Volulyte 6% Infusionslösung und destilliertes Wasser für Injektionszwecke Ampuwa® von Fresenius Kabi Deutschland GmbH, sowie Natriumhydrogencarbonat (NaBic) 8,4% Infusionslösung und Isotone Kochsalzlösung (NaCl) 0,9% von B. Braun Melsungen AG, Münchener Leitungswasser und Natürliches Mineralwasser sanft der Bissinger Auerquelle (Tabelle 3).

	lonosteril	Volulyte	NaBic	NaCl	dest. H2O	Leitungswasser	Mineralwasser
Poly-(O-2-hydroxyethyl)-stärke	-	60,0 g	-	-	-		
Natriumhydrogencarbonat	-	-	84,0 g	-	-		
Natriumacetat • 3H2O	674,0 g	4,63 g	-	-	-		
Natriumchlorid	6,43 g	6,02 g	-	9,0 g	-		
Kaliumchlorid	-	0,3 g	-	-	-		
Magnesiumchlorid • 6H2O	-	0,3 g	-	-	-		
Kaliumacetat	0,393 g	-	-	-	-		
Magnesiumacetat • 4H2O	0,268 g	-	-	-	-		
Calciumacetat	0,261 g	-	-	-	-		
Nitrat	-	-	-	-	-	0,04 mM	<0,01 mM
Sulfat	-	-	-	-	-	0,09 mM	0,09 mM
SiO2	-	-	-	-	-	0,02 mM	-
Na+	137 mM	137 mM	1000 mM	154 mM	-	0,02 mM	0,37 mM
K+	4 mM	4 mM	-	-	-	0,01 mM	0,09 mM
Ca++	1,65 mM	-	-	-	-	0,45 mM	0,17 mM
Mg++	1,25 mM	1,5 mM	-	-	-	0,11 mM	0,10 mM
HCO3-	-	-	1000 mM	-	-	1,78 mM	1,95 mM
CH3COO-	36,8 mM	34,0 mM	-	-	-	-	-
Cl-	110 mM	110 mM	-	154 mM	-	0,05 mM	0,02 mM
CO2	-	-	-	-	-	0,09 mM	-
O2	-	-	-	-	-	0,05 mM	-
Theoretische Osmolarität [mOsm/l]	291	286,5	2000	308	0	2,7	2,8
pH	6,0	5,8	8,2	7,0	7,0	6,5	~6,0

Tabelle 3: Verwendete Quelllösungen.

Makroskopisch und mikroskopisch wurden nach definierten Zeitabständen die Primärdurchmesser der Coils, sowie Transparenz, Oberflächenstruktur, und Wanddicke der Hydrogelbeschichtungen mittels des USB Hand Digital Mikroskops 1,3 MP von Bresser GmbH und des Programms ImageJ 1.48q (Wayne Rasband National Institutes of Health, USA) bestimmt.

2.2.2 Einflussfaktoren auf die Morphologie, Position und Thrombogenität von Gefäßcoils

Die primäre Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war, Aufschluss über die Vorgänge unmittelbar nach Coilembolisation zu erlangen sowie über deren Bedeutung für den weiteren Heilungsverlauf. Untersucht wurde die Hypothese, dass die Größe und das Material der verwendeten Embolisationsspulen zusammen mit der Länge und dem Durchmesser der embolisierten Gefäße die Morphologie und Position der entfalteten Coils beeinflussen und die Geschwindigkeit der Gefäßokklusion bestimmen.

2.2.2.1 Versuchsaufbau

Die folgenden in-vitro Versuche wurden bei vergleichbarer Kreislaufanordnung in drei verschiedenen Modellen durchgeführt, welche den Indikationsgebieten der Gefäßcoils angelehnt wurden. Diverse Embolisationsspulen wurden jeweils in parallel geschaltete Verbindungskanäle unterschiedlicher Durchmesser appliziert, die arteriovenösen Malformationen ähnelten, sowie in Ausbuchtungen eines Kanals, die Aneurysmen nachempfunden wurden und einem kontinuierlichen Blutkreislauf ausgesetzt.

Nachfolgende Abbildungen zeigen das Schema (Abbildung 12) und den endgültigen Versuchsaufbau des Kreislaufmodells mit Embolisationsspulen in parallel geschalteten Verbindungskanälen (Abbildung 11). Dieser Aufbau wurde in den allen Kreislaufmodellen weitgehend beibehalten.



Abbildung 11: Kreislaufmodell. A, Plexiglasэлеment mit freigesetzten Coils; B, Patientenschläuche (Außendurchmesser 0,5 cm; Innendurchmesser 0,2 cm); C, Dreiwegehahn; D, Patientenschlauch (Außendurchmesser 0,3 cm; Innendurchmesser 0,2 cm); E, Latexschlauchsystem (Außendurchmesser 0,5 cm; Innendurchmesser 0,3 cm); F, peristaltische Schlauchpumpe; G, Transformator; H, Gewicht; I, Einmalspritze als Druckausgleich; J, Einmalspritze als Flüssigkeitsreservoir; K, Verlängerungsleitung für Infusion und Transfusion; L, Everest™ Einweg-Ballonfüllvorrichtung samt Sperrhahn

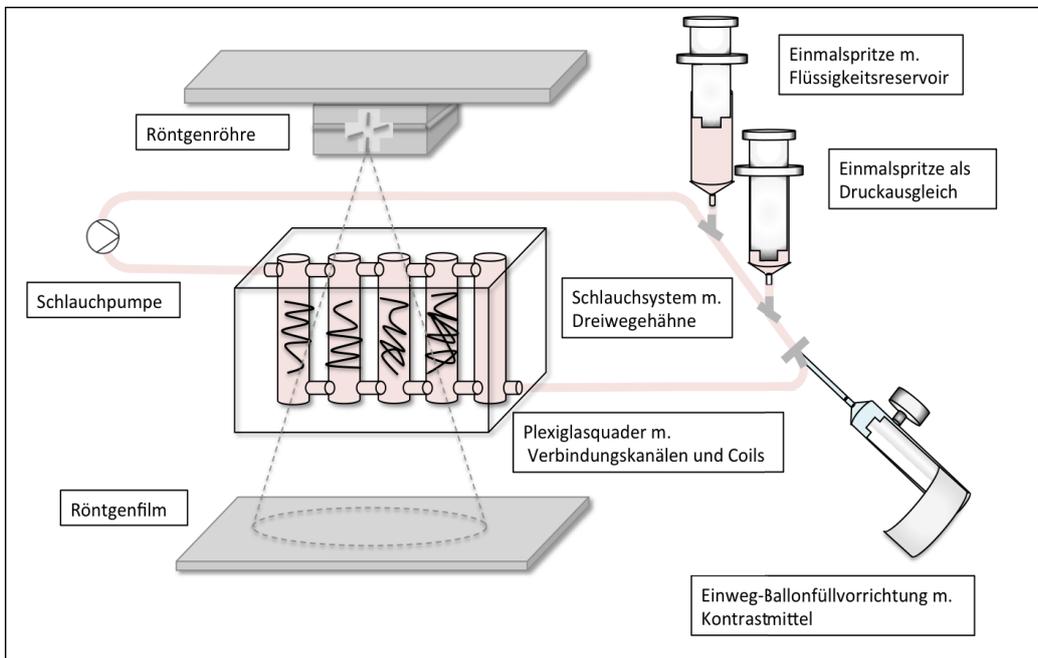


Abbildung 12: Schema des Kreislaufmodells mit fusiformen Aneurysmen

2.2.2.2 Herstellung des Versuchsaufbaus

Bei der Konstruktion der Kreislaufmodelle wurden folgende Grundstoffe verwendet (Tabelle 4):

Plexiglasquader (8 cm x 5 cm x 0,8 cm), König GmbH Kunststoffprodukte
Bilderrahmen (20 x 15cm), Schum EuroShop GmbH & Co. KG
Sanitärsilikon transparent, Pronova Dichtstoffe GmbH & Co. KG
High Pressure Connector REF 1211-1400, optimed Medizinische Instrumente GmbH
Combidy Druckschlauch REF 5205000, B.Braun Melsungen AG
Ti-Cron geflochten beschichtet Polyester, Größe 1 (4Metric), Medtronic GmbH
Dreiwegehahn Discifix C3SC REF 16494C, B.Braun Melsungen AG
Peristaltische Schlauchpumpe der Printmatic Nachfüllstation für HP Tinten Patronen, BASF Magnetics GmbH
Gleichstromtransformator regelbar, Gebr. Märklin & Cie. GmbH
BD Perfusion 50 ml Syringe REF 300136, Becton Dickinson GmbH
Everest30 Survival Kit: Everest30 inflation device, Medtronic GmbH
Ausgleichsgewichte Monitorträger, Siemens Healthcare GmbH

Tabelle 4: Grundstoffe der Kreislaufmodelle

2.2.2.3 Versuchsdurchführung

Zur Untersuchung der Gefäßcoils in fusiformen Aneurysmen wurden die Embolisationsspiralen in parallel verlaufende Kanäle eines Plexiglasquaders eingebracht (Abbildung 13), die durch zwei parallele An- und Abflusskanäle (Durchmesser 0,5 cm) verbunden waren. Die zu untersuchenden Coils wurden der Originalverpackung entnommen und mit Hilfe des entsprechenden Einführbestecks in je einen Verbindungskanal eingebracht und mechanisch freigesetzt.

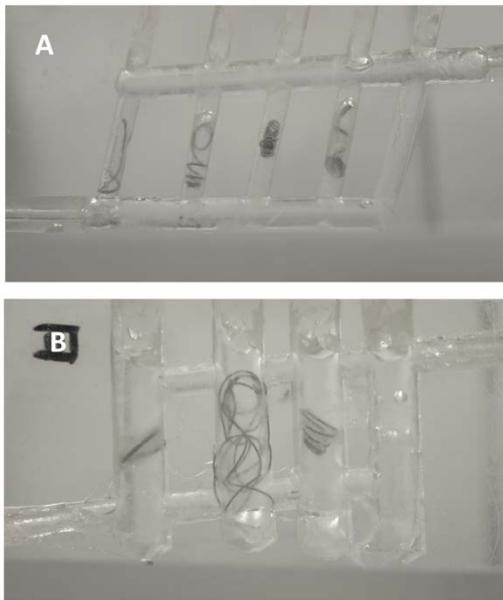


Abbildung 13: A, Gefäßcoils in engen Kanäle eines Plexiglasquaders; B, Gefäßcoils in weiten Kanäle eines Plexiglasquaders.

Bei der Analyse der Morphologie und Position der entfalteten Gefäßcoils in sackförmigen Aneurysmen wurden dagegen Coils verschiedener Größen in einem eigens aus Glas und Silikon konzipierten Gefäßmodell mit sackförmigen Ausbuchtungen getestet (Abbildung 14A). Die steril verpackten Coils wurden über entsprechende Katheter in die sechzehn Ausbuchtungen eingebracht. Dabei konnte aufgrund der fehlenden Hydratation vor Freisetzung der HydroCoils ein Hineinreichen der Coilenden in den Hauptkanal nicht vermieden werden (Abbildung 14B). Vier Aussackungen blieben leer. Durch die Applikation eines Coils pro Verbindungskanal wurde eine Interaktion der Embolisationsspulen ausgeschlossen.

Die Plexiglas-elemente wurden dann jeweils in einem Röntgengerät zwischen eine senkrecht gestellte Röntgenröhre und einen Röntgenfilm, das Silikon-Glasmodell zur besseren Füllung der

Aneurysmen in Schräglage zwischen horizontal gestellter Röntgenröhre und Bildmonitor positioniert und an einen in vitro Kreislauf angeschlossen (Abbildung 11, Abbildung 12, Abbildung 14C, Abbildung 15).

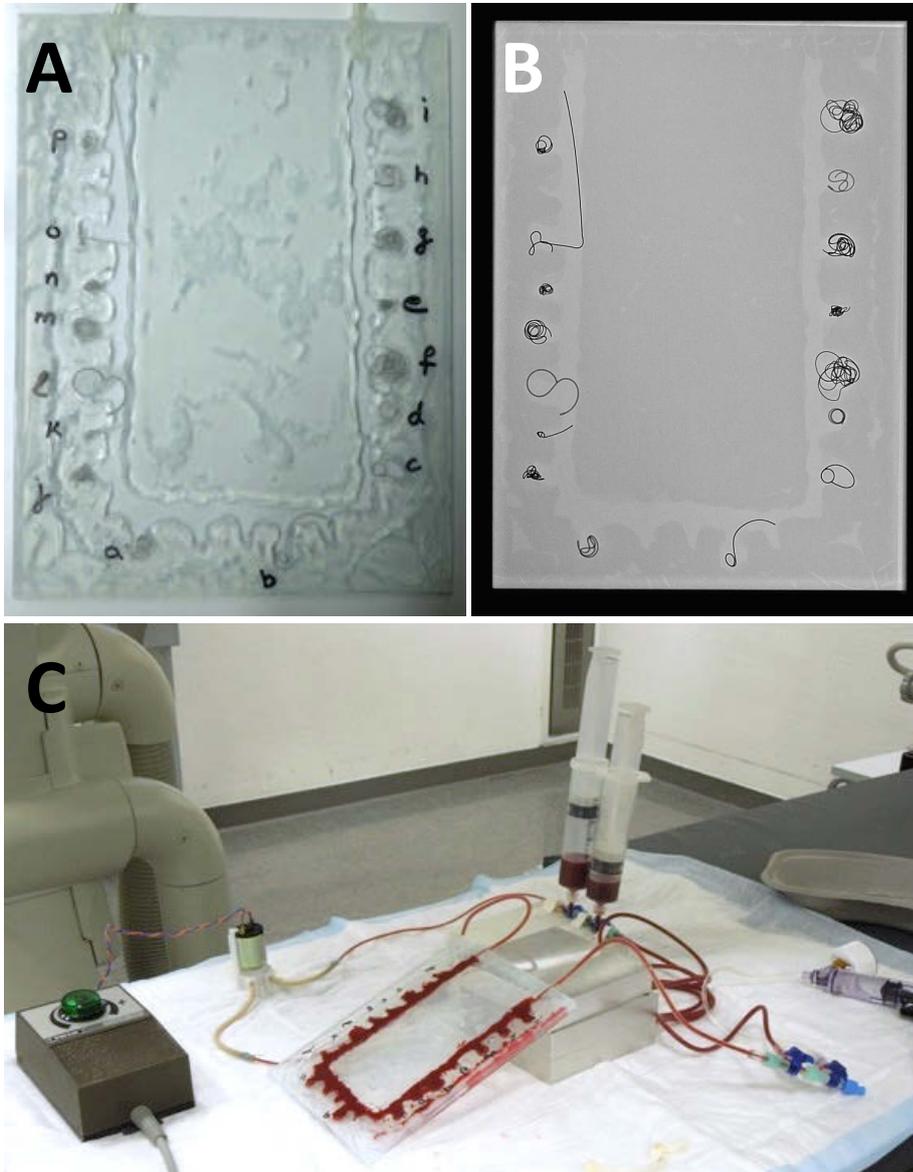


Abbildung 14: A, Glaselement mit applizierten Coils; B, Röntgenaufnahme des Glaselements mit applizierten Coils vor Versuchsbeginn; C, Glaselement im Kreislaufmodell.

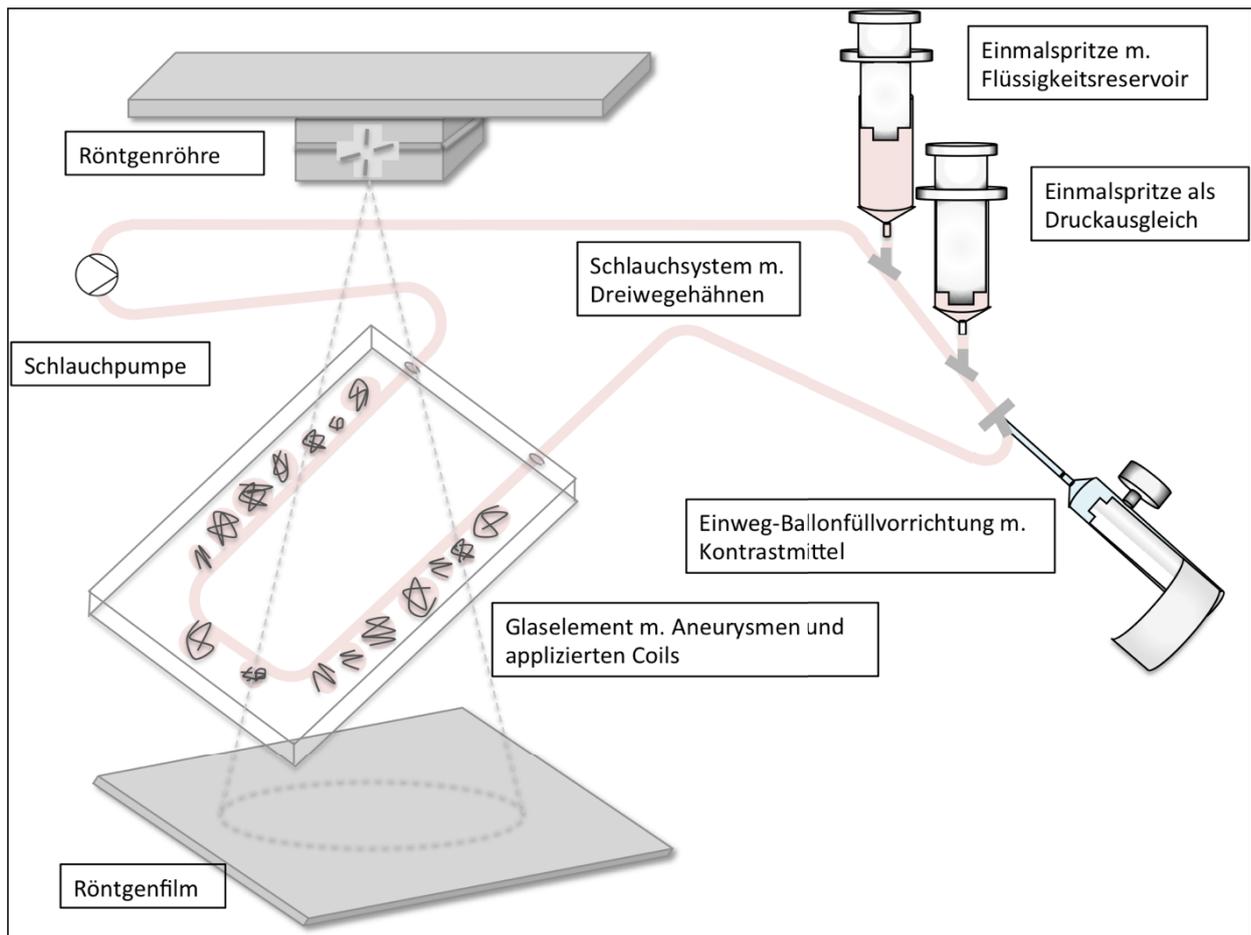


Abbildung 15: Schema des Kreislaufmodells mit sackförmigen Aneurysmen

Angetrieben wurde der Kreislauf von einer peristaltischen Schlauchpumpe mit Transformator, deren Latexschlauchsystem (Außendurchmesser 0,5 cm; Innendurchmesser 0,3 cm) über zwei Patientenschläuche (Außendurchmesser 0,3 cm; Innendurchmesser 0,2 cm) und eine Verlängerungsleitung für Infusion und Transfusion (Außendurchmesser 0,4 cm; Innendurchmesser 0,3 cm) über Dreivehähne mit den An- und Abflussschläuchen der Aneurysmamodule verbunden wurde. Unmittelbar vor die Verlängerungsleitung wurden zwei senkrecht positionierte 50 ml Einmalspritzen in Reihe geschaltet, von denen eine als Flüssigkeitsreservoir fungierte, die andere als Druckausgleich. Eine Everest30 Survival Kit Ballonfüllvorrichtung, gefüllt mit dem Kontrastmittel Imeron® 300 Iodlösung, wurde dem Kreislauf zwischen Zuflussschlauch und Verlängerungsleitung angefügt.

Zu Beginn des Versuchs wurde das Kreislaufmodell vorsichtig entlüftet und eine Stunde lang mit einer Kochsalzlösung bei einer Flussgeschwindigkeit von annähernd 2 cm/s durchspült, um eine vollständige Entfernung verbliebener Luftblasen und eine vergleichbare Expansion der

HydroCoils in allen Kreislaufversuchen zu gewährleisten. Bei konstanter Strömungsgeschwindigkeit wurde im Anschluss das Kochsalz mittels der im Kreislauf integrierten Einwegspritzen durch unbehandeltes, arterielles Vollblut ersetzt, welches wenige Minuten zuvor jeweils einem Patienten entnommen worden war. Im Anschluss wurde dem Kreislauf über die Einweg-Ballonfüllvorrichtung 250 µl Kontrastmittel zugegeben und die erste Aufnahmesequenz der Digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) gestartet. Die folgenden Kontrastmittelgaben mit anschließender Aufnahmeserie fanden in den ersten zehn Minuten in Abständen von jeweils einer Minute statt, im weiteren Verlauf in definierten, längeren Zeitabständen. Parallel wurden die Coils in den Verbindungskanälen makroskopisch betrachtet und auf morphologische Veränderungen untersucht. Die Schlauchpumpe wurde abgeschaltet und die Versuche beendet, sobald zu- oder abführende Wege okkludierten oder sich in den Kreislaufmodellen über eine Zeitspanne von fünf Minuten keine Veränderungen ergaben. Alle Versuche wurden bei einer Raumtemperatur von 22°C durchgeführt.

Die Untersuchung des Zustands und der Beschaffenheit der Coils nach den Versuchsende erfolgte durch eingehende makroskopische Betrachtung mittels einer Nikon Coolpix S8200 Digitalkamera und mit Hilfe eines USB Hand Digital Mikroskops 1,3 MP (Bresser GmbH). Dabei wurde auf die Konformationsänderung der Coils und deren Position und Integration im Koagulum geachtet.

Messung der Fließgeschwindigkeiten:

Ausgewertet wurden die dynamischen Prozesse und Veränderungen innerhalb des Kreislaufmodells während des Versuchs anhand der durchgeführten Aufnahmesequenzen der DSA, sowie des Programms syngo iFlow (Siemens), mit dessen Hilfe die Flussgeschwindigkeiten der DSA Sequenzen durch farbliche Kodierung visualisiert wurden. Zu den untersuchten Veränderungen zählten die Änderungen der Coilmorphologie und –position (Migration und Protrusion), die Änderungen der Strömungsgeschwindigkeit in den Verbindungskanälen und die Okklusionsgeschwindigkeiten der gecoilten Aneurysmen und Kanäle.

2.2.2.4 Entwicklung des Versuchsaufbaus

Um in einer in-vitro Versuchsreihe Erkenntnisse über die Vorgänge im menschlichen Körper unmittelbar nach Coilembolisation zu gewinnen, musste ein spezielles Kreislaufmodell konzipiert werden. Ein Modell, welches dem menschlichen Organismus ähnliche Bedingungen aufweist, die zeitgleiche Testung mehrerer Coils mit einer möglichst exakten Auswertung ermöglicht und in der Herstellung kostengünstig ist. Während der Entwicklung des endgültigen Versuchsaufbaus wurden diverse theoretische und praktische Modelle erstellt und Vorversuche durchgeführt, welche nachfolgend erläutert werden sollen.

Messmethodik

Bei der Wahl einer geeigneten Messmethode zur Bestimmung der exakten Position und Morphologie der Coils sowie der Geschwindigkeit der Gefäßokklusion musste ein Verfahren gewählt werden, mit welchem alle Messgrößen zeitgleich und exakt bestimmt werden konnten.

Zu Beginn wurde die farbkodierte Doppler-Sonographie eines Ultraschallgerätes als Messmethode versucht. Dabei konnten allerdings nur die Geschwindigkeiten des Blutflusses eines kleinen Areals dargestellt werden und die räumliche Differenzierung in der Tiefe erschien zu ungenau. Zudem war die Handhabung durch die notwendige exakte Ausrichtung der Ultraschallsonde und einen direkten Kontakt derselben mit dem Aneurysmamodell erschwert.

Eine alleinige Auswertung durch eine, mit einem Mikroskop verbundene Videokamera scheiterte ebenso an der Aufnahme des kompletten Aneurysmamodells und an der Messgenauigkeit der Position und Morphologie der Coils. Hierbei konnten nur Aussagen über die oberflächlichen Schlingen der Embolisationsspulen nach Thrombosierung getroffen werden. Auch die Bestimmung der Geschwindigkeiten der Gefäßokklusion war nicht möglich.

Schließlich wurde die Digitale Subtraktionsangiographie als Messmethode gewählt. Hierbei konnten Position und Morphologie aller verwendeten Embolisationsspulen analog in kurzen Zeitabständen aufgenommen und die Fließgeschwindigkeiten mit Hilfe des Programms syngo iFlow (Siemens) bestimmt werden. Zur makro- und mikroskopischen Untersuchung der Gefäßcoils im Koagulum, welches sich in der Digitalen Subtraktionsangiographie nicht eindeutig zeigen ließ, wurden nach Versuche eine Nikon Coolpix S8200 Digitalkamera und ein USB Hand Digital Mikroskops 1,3 MP (Bresser GmbH) eingesetzt.

Aneurysmamodell

Die Aneurysmamodelle sollten primär der Morphologie arterieller Aneurysmen im menschlichen Organismus entsprechen und sich als Module in ein einheitliches Kreislaufmodell integrieren lassen. Die entsprechenden Gefäßcoils mussten sich sicher in die Modelle applizieren lassen und sollten durch den Blutfluss nicht dislozieren. Die Anforderungen an das Material waren eine möglichst niedrige Thrombogenität, Röntgendurchlässigkeit und Durchsichtigkeit für die Aufzeichnung durch die Digitale Subtraktionsangiographie und die Aufnahmen der Digitalkamera und des Mikroskops.

Anfangs wurde zur Untersuchung der Gefäßcoils in fusiformen Aneurysmen mit Gefäßcoils in Verlängerungsleitungen für Infusion und Transfusion experimentiert (Abbildung 16). Dabei wurde die entsprechende Embolisationsspirale in ein Segment einer Verlängerungsleitung mit Innendurchmesser von 0,3 cm eingebracht. In beide Enden der Leitung wurde jeweils ein Patientenschlauch (Außendurchmesser 0,3 cm; Innendurchmesser 0,2 cm) geschoben, um eine Dislokation des Coils zu verhindern, und mit einem nicht resorbierbaren Nahtfaden straff umwickelt. Allerdings ließen sich die gecoilten Verlängerungsleitungen im Kreislaufmodell mit den üblichen Dreiwegehähnen schwer parallel schalten. Die Oberflächenkrümmung beeinträchtigen die Aufnahmen der embolisierten Gefäßcoils mit dem Mikroskop.



Abbildung 16: Gefäßcoils in Verlängerungsleitungen für Infusion und Transfusion

Daher wurden Glas- und Plexiglasmodule gewählt, welche über eine glatte Oberflächenstruktur verfügen und für das sichtbare Spektrum der elektromagnetischen Strahlung wie für Röntgenstrahlung durchlässig sind.

Für die Untersuchung von Gefäßcoils in schmalen fusiformen Aneurysmen wurden mit einer Bohrmaschine (Stanley Black & Decker Deutschland GmbH) in einen Plexiglasquader (8 cm x 5 cm x 0,8 cm) zwei parallele An- und Abflusskanäle (Durchmesser 0,5 cm) gebohrt, die durch fünf wiederum parallel verlaufende Kanäle (Durchmesser 0,4 cm) verbunden wurden

(Abbildung 17A, Abbildung 17A'). Der letzte Kanal wurde als Kontrollkanal leer belassen. Die Anordnung der Coils und das Belassen eines leeren Kontrollkanals gewährleistete auch nach etwaigem Verschluss der Verbindungskanäle einen intakten Kreislauf. Nach Applikation der Coils in die Verbindungskanäle wurden deren Öffnungen mit Silikonmasse luftdicht verschlossen. In die Öffnungen der An- und Abflusskanäle wurden die Enden zweier Patientenschläuche (Außendurchmesser 0,5 cm; Innendurchmesser 0,2 cm) geschoben und mit Silikon abgedichtet. Durch das transparente Plexiglas konnte nach Versuchsende eine direkte Auswertung ohne erforderliche Präparationen stattfinden.

Zur Beobachtung von Gefäßcoils in breiteren Kanälen wurden zwei Plexiglasscheiben (8 cm x 5 cm x 0,8 cm) mittels klarem Sanitär silikon zu einem Modul (8 cm x 5 cm x 1,6 cm) verklebt, in welches breite Kanäle gebohrt wurden (Abbildung 17B). Die drei zu untersuchenden Coils wurden wie beschrieben in je einen der vier parallel verlaufenden Verbindungskanäle (Durchmesser 0,8 cm), die wiederum annähernd senkrecht in zwei An- und Abflusskanäle (Durchmesser 0,6 cm) mündeten, positioniert. Ein Verbindungskanal diente erneut als leerer Kontrollkanal. Als An- und Abflussschläuche wurden die weiblichen Enden der Patientenschläuche (Außendurchmesser 0,3 cm; Innendurchmesser 0,2 cm) verwendet.

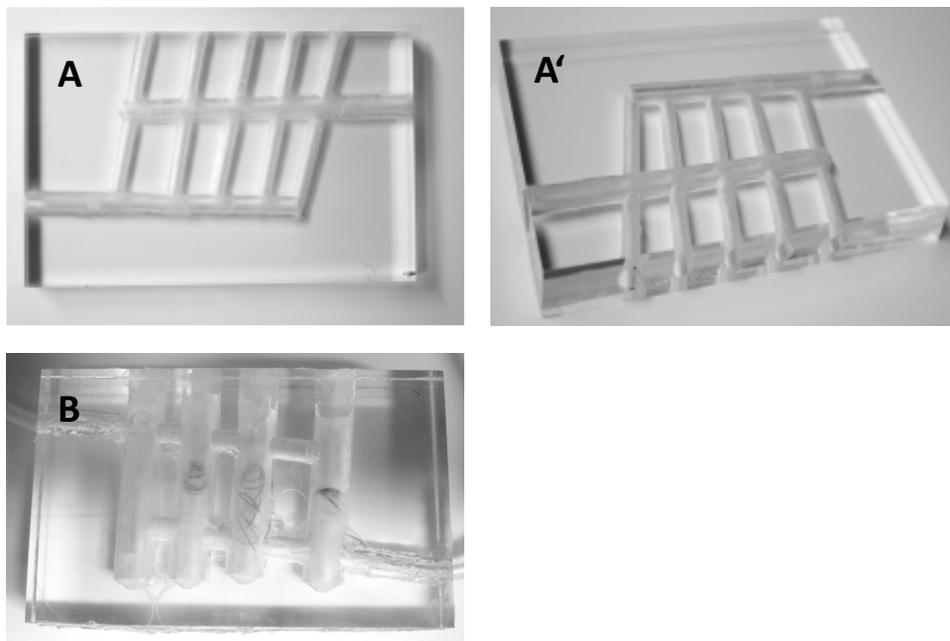


Abbildung 17: A, Plexiglasquader (8 cm x 5 cm x 0,8 cm) in Draufsicht; A', Plexiglasquader (8 cm x 5 cm x 0,8 cm) in leichter Aufsicht; B, Plexiglasquader (8 cm x 5 cm x 1,6 cm) in Draufsicht

Um auch das Verhalten von Gefäßcoils in sackförmigen Aneurysmen untersuchen zu können wurde ein Gefäßmodell aus Glas und Sanitärsilikon entworfen und entwickelt. Silikon gilt als chemisch inert und zeigt eine hohe Biokompatibilität. In diesem Gefäßmodell mit sackförmigen Ausbuchtungen unterschiedlicher Maße wurden Coils verschiedener Größen getestet. Zwischen zwei Glasplatten (20 cm x 15 cm x 0,15 cm), die zuvor aus Bilderrahmen entnommen worden waren, wurde mit durchsichtigem Sanitärsilikon ein U-förmig verlaufendes Gefäß (Breite 0,5 cm; Höhe 0,3 cm), im Folgenden als Hauptkanal bezeichnet, nachgebildet. Dieses bildete an der Zuflussseite sieben verschieden große Aussackungen, an der Abflusseite acht Ausbuchtungen und der horizontalen Seite fünf. Die offenen Enden wurden mit den weiblichen und männlichen Enden eines Patientenschlauchs (Außendurchmesser 0,3 cm; Innendurchmesser 0,2 cm) verbunden und mit Silikon abgedichtet (Abbildung 18A, Abbildung 18B). Auf Grund der mangelnden Abdichtung der Silikonlinie wurde die übrige freie Fläche zwischen den Glasplatten ebenso mit Silikon ausgefüllt (Abbildung 18C). Die steril verpackten Coils wurden über entsprechende Katheter in die sechzehn Ausbuchtungen eingebracht. Dabei konnte aufgrund der fehlenden Hydratation vor Freisetzung der HydroCoils ein Hineinreichen der Coilenden in den Hauptkanal nicht vermieden werden. Vier Aussackungen blieben leer.

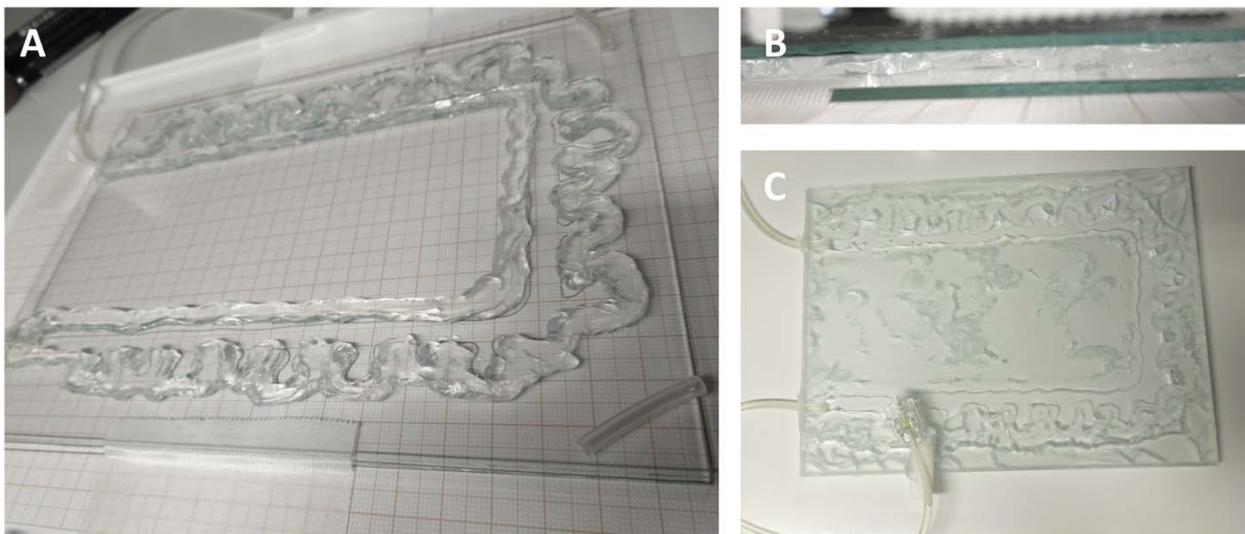


Abbildung 18: A, initiales Silikon-Glasmodell (20 cm x 15 cm x 0,15 cm) in Aufsicht; B, Silikon-Glasmodell (20 cm x 15 cm x 0,15 cm) in Seitenansicht; C, Silikon-Glasmodell (20 cm x 15 cm x 0,15 cm) in Draufsicht

Kreislaufmodell

Nach der Wahl der geeigneten Aneurysmamodelle mussten diese in einen funktionstüchtigen Blutkreislauf integriert werden, der mit dem Kreislaufsystem des menschlichen Organismus vergleichbar wäre.

Analog den Blutgefäßen wurden Patientenschläuche und Verlängerungsleitungen für Infusion und Transfusion verwendet, welche eine für die Konstruktion nötige Flexibilität und mechanische Stabilität aufzeigten und zudem eine gute Biokompatibilität aufwiesen. Zudem ließen die Anschlüsse der Leitungen eine unkomplizierte Konnektion zwischen den einzelnen Patientenschläuche und den jeweiligen Aneurysmamodulen zu.

Die Funktion des Herzens als Druckpumpe wurde initial von der 12V elektronischen Kraftstoffpumpe HEP-02A übernommen, die als Vorförder- oder Dauerpumpe für Kraftstoffe in diversen Baumaschinen oder Kraftfahrzeugen Verwendung findet (Abbildung 19).



Abbildung 19: 12V Elektronische Kraftstoffpumpe HEP-02A

Da jedoch bei dieser Strömungspumpe der Druckaufbau entgegen des physiologischen Kreislaufs kontinuierlich und beinahe ohne Pulsation erfolgt und in Vorversuchen eine Thrombenbildung innerhalb des Pumpengehäuses vermutet wurde, wurde diese durch eine peristaltische Schlauchpumpe ersetzt, welche aus einer Automatischen Nachfüllstation für Druckerpatronen (BASF PrintMatic) entnommen wurde (Abbildung 20). Ähnlich der Rollenpumpe einer Herz-Lungen-Maschine garantierte diese eine pulsatile und schonende Förderung der Blutzellen mit geringer Hämolyse. Auch bei potentieller Thrombenablösung im Versuchsverlauf würde die Schlauchpumpe entgegen den Strömungspumpe nicht verstopfen. Zudem wies das vollständig geschlossene Schlauchsystem der peristaltische Schlauchpumpe mit dessen glatten Flächen eine geringere Thrombogenität als die Kraftstoffpumpe auf.

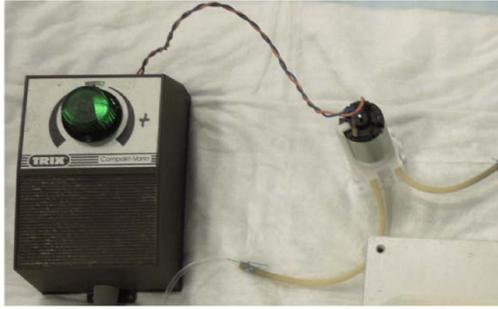


Abbildung 20: Peristaltische Schlauchpumpe mit Transformator

Das verwendete arterielle Blut wurde kurz vor Beginn der Kreislaufversuche drei Patienten der Klinischen Radiologie entnommen. Alle drei Konserven wurden unbehandelt und ohne Zusätze transfundiert, um eine uneingeschränkte Thrombenbildung und Gefäßokklusion zu gewährleisten.

3. Ergebnisse

3.1 Morphologie der HydroCoils

Um den Einfluss des pH-Werts auf die Morphologie der Hydrogelbeschichtung von HydroCoils zu untersuchen, wurden vier HydroCoils (Tabelle 5) mit identischem Primärdurchmesser und einer jeweiligen Wanddicke der Hydrogelbeschichtung von 29 µm in Pufferlösungen der pH-Werte 4, 6, 7 und 9 mit einer Temperatur von ca. 25°C appliziert. Nachfolgend wurden Transparenz, Oberflächenstruktur und die Wanddicke des Hydrogels in definierten Zeitabständen bestimmt.

pH-Wert der Lösung	Fabrikat	Material	l	d (s)	d (p)
4	Terumo	Pt, Hydrogel	2	4	0,018
6	Terumo	Pt, Hydrogel	2	4	0,018
7	Terumo	Pt, Hydrogel	2	3	0,018
9	Terumo	Pt, Hydrogel	2	3	0,018

Tabelle 5: Verwendete Coils. d(p), primärer Durchmesser [Zoll]; d(s), sekundärer Durchmesser [mm]; l, Länge [cm]; Pt, Platin; Terumo, Terumo Azur Peripheral HydroCoil.

Der simultane Einfluss von pH-Wert und Osmolarität auf die Morphologie von HydroCoils wurde in sieben verschiedenen Quelllösungen (Tabelle 3) analysiert, in welche jeweils ein HydroCoil (Tabelle 6) mit einer Hydrogelwanddicke von 29 µm appliziert wurde. Nach definierten Zeitabständen wurden Transparenz, Oberflächenstruktur und die Wanddicke des Hydrogels untersucht.

Lösung	Fabrikat	Material	l	d (s)	d (p)
D	Terumo	Pt, Hydrogel	2	3	0,018
R	Terumo	Pt, Hydrogel	4	4	0,018

Tabelle 6: Verwendete Coils. D, destilliertes Wasser; R, Restliche Lösungen; d(p), primärer Durchmesser [Zoll]; d(s), sekundärer Durchmesser [mm]; l, Länge [cm]; Pt, Platin; Terumo, Terumo Azur Peripheral HydroCoil.

3.1.1 Struktur der HydroCoils: Einflussfaktoren pH-Wert und Osmolarität

Abbildung 21 zeigt, dass bis zum Ende des Versuchs, 60 min nach Beginn, in allen pH Pufferlösungen eine Konformationsänderung der Coils stattfand. Die starren, mit Hydrogel beschichteten Enden der Coils rollten sich in allen Quelllösungen bereits nach wenigen Sekunden ein und nahmen die Sekundärstruktur des unbeschichteten Coilabschnitts ein.

Hinsichtlich Transparenz und Oberflächenstruktur unterschieden sich die aufgequollenen Hydrogelmäntel der Coils in den pH-Lösungen 6, 7 und 9 am Ende des Versuchs kaum. Bei Kontakt mit anderen Coilschlingen wurde der Quellvorgang behindert und die Volumenzunahme erfolgte asymmetrisch. Ebenso ungleichmäßig präsentierte sich die Hydrogelbeschichtung ab einer Wanddicke von 377,5 μm bei pH 9 nach 20 min und pH 7 nach 30 min.

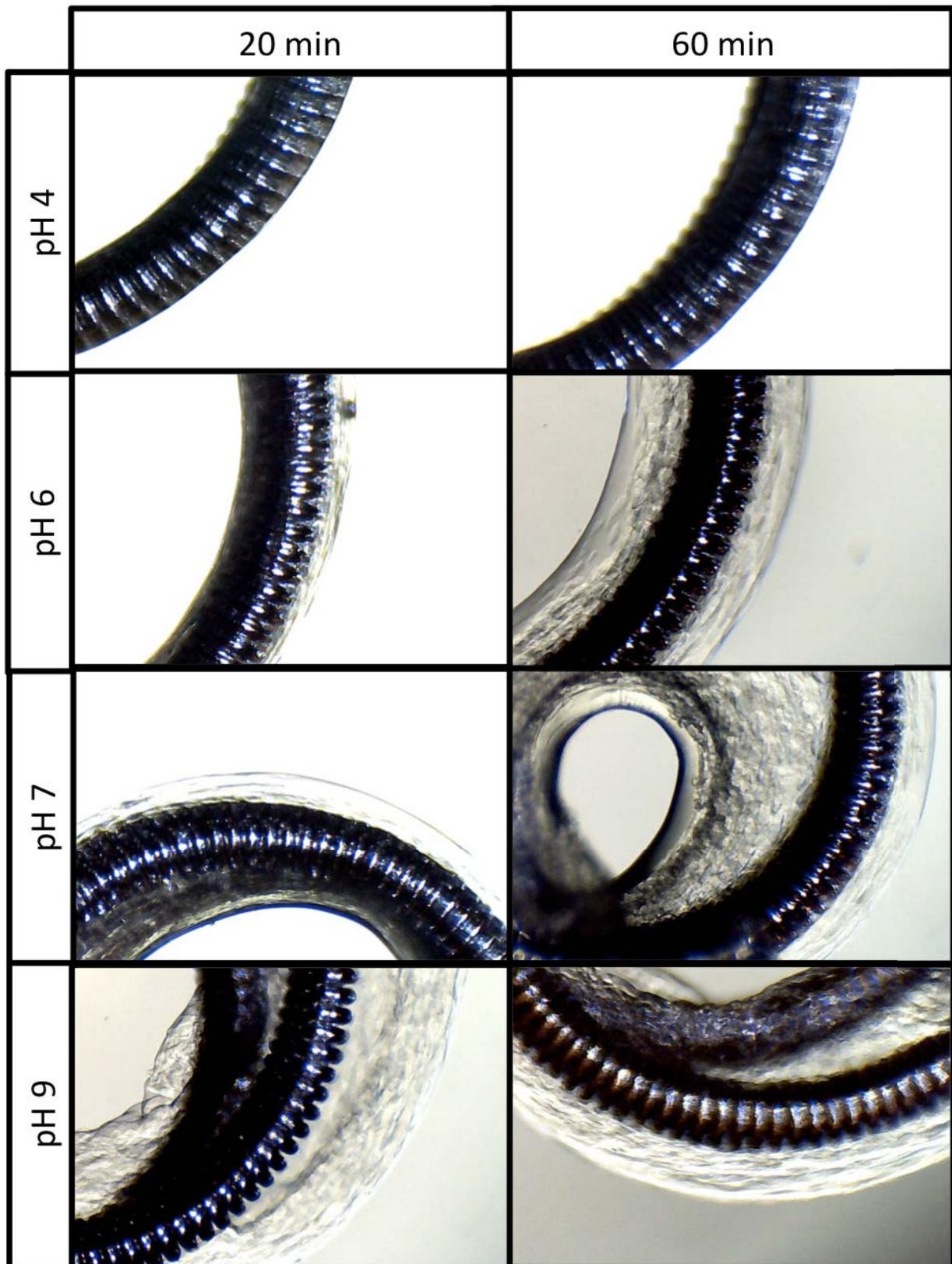


Abbildung 21: Volumenänderung der Hydrocoils bei verschiedenen pH-Werten. Vergrößerung, 40x.

Auch bei zwei unabhängigen Variablen, dem pH-Wert und der Osmolarität, konnte in den definierten Quelllösungen eine Konformationsänderung aller Coils nach wenigen Sekunden

beobachtet werden. (Abbildung 22, Abbildung 23) In den Lösungen Volulyte, Jonosteril und NaBic wurde die Expansion des Hydrogels bei Kontakt mit benachbarten Coilsschlingen beeinträchtigt. Eine asymmetrische Volumenzunahme der Hydrogelummantelung konnte mit einer Wanddicke von 283µm in Jonosteril nach 20 min und in Volulyte nach 30 min beobachtet werden.

In NaCl löste sich die Hydrogelbeschichtung nach 100 min vom Coil ab, sodass der entsprechende HydroCoil aus dem Versuch genommen wurde.

Deutliche Unterschiede zeigten sich während des Versuchs bezüglich der Transparenz und der Oberflächenstruktur der Hydrogels. Die Hydrogelbeschichtung im destillierten Wasser behielt bis Versuchsende eine relativ glatte Oberfläche während bei der Hydrogelummantelung in der Jonosteril-Lösung bereits nach 20 min feine Rillen in der Oberfläche auffielen. Tiefe, unregelmäßige Riffelungen zeigte die Polymerstruktur in NaBic nach 60 min. Auch hinsichtlich der Transparenz des Hydrogels unterschieden sich die HydroCoils. Die Hydrogelschicht in Volulyte ließ sich nach 23 Stunden nur schwer von der umgebenden Quelllösung abgrenzen, in der Kochsalzlösung verliefen die Grenzen auf Grund des leicht trüben Hydrogels und der markanten Oberflächenstruktur klar.

Die deutlichen Unterschiede hinsichtlich Oberflächenstruktur und Transparenz der Hydrogels während des Quellens in definierten Quelllösungen und das vergleichbare Aussehen in den pH Pufferlösungen gleicher Zusammensetzung ließ einen Zusammenhang des Quellvorgangs mit der chemischen Zusammensetzung und Osmolarität der Lösungen vermuten.

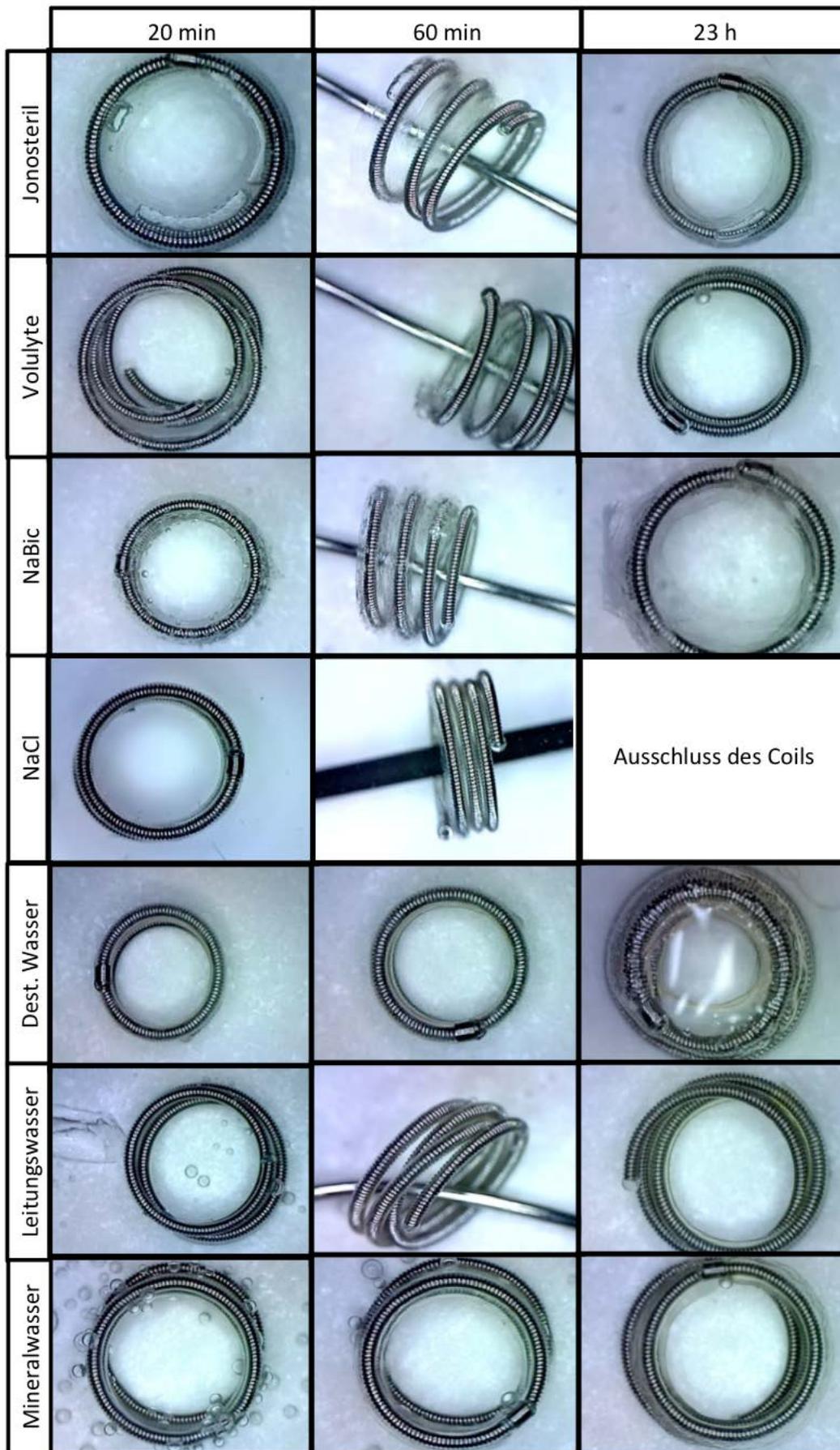


Abbildung 22: Volumenänderung der Hydrocoils in definierten Quelllösungen. Vergrößerung, 20x.

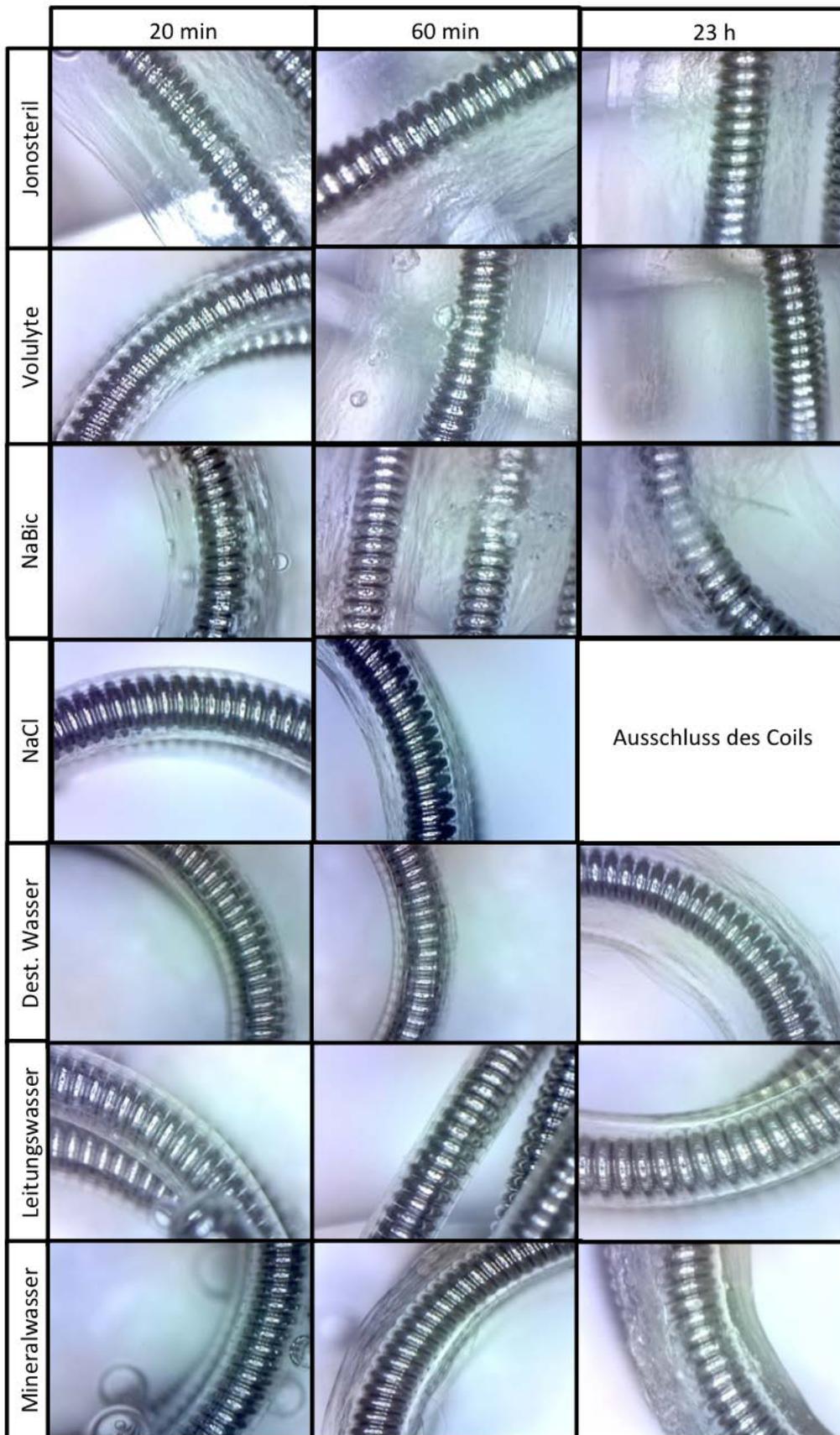


Abbildung 23: Volumenänderung der Hydrocoils in definierten Quelllösungen. Vergrößerung, 200x.

3.1.2 Volumen der Hydrogelbeschichtung: Einflussfaktoren pH-Wert und Osmolarität

Zur Quantifizierung der Volumenzunahme der Hydrogels respektive der Absorptionsfähigkeit und –geschwindigkeit des Hydrogels von Wassermolekülen wurden die Coils auf den mikroskopischen Aufnahmen vermessen. Anhand der gemittelten Primärdurchmesser wurde die Wanddicke der Hydrogelbeschichtung zu verschiedenen Zeitpunkten berechnet.

Abbildung 24 lässt einen Zusammenhang zwischen dem nach 60 min erreichten Volumen der Hydrogelbeschichtung und dem pH-Wert der Pufferlösung erkennen. Während die Wanddicke des Hydrocoils in der Lösung mit pH 4 über den gesamten Versuchszeitraum unverändert blieb, konnte in der pH 6-Lösung eine stetige Zunahme des Hydrogelvolumens beobachtet werden, welches nach 60 min ein Achtfaches des Ausgangswertes erreichte. Bei den Hydrogelbeschichtungen in den Lösungen mit pH 7 und pH 9 wurden nach Versuchsende ähnlich hohe Werte gemessen, die annähernd dem vierzehnfachen Ausgangswert entsprach.

Zudem ließ sich ein Einfluss des pH-Werts auf die Geschwindigkeit der Volumenzunahme der Hydrogelbeschichtungen erkennen. Die Volumenzunahme erfolgte umso schneller, je höher der pH-Wert der Pufferlösung war.

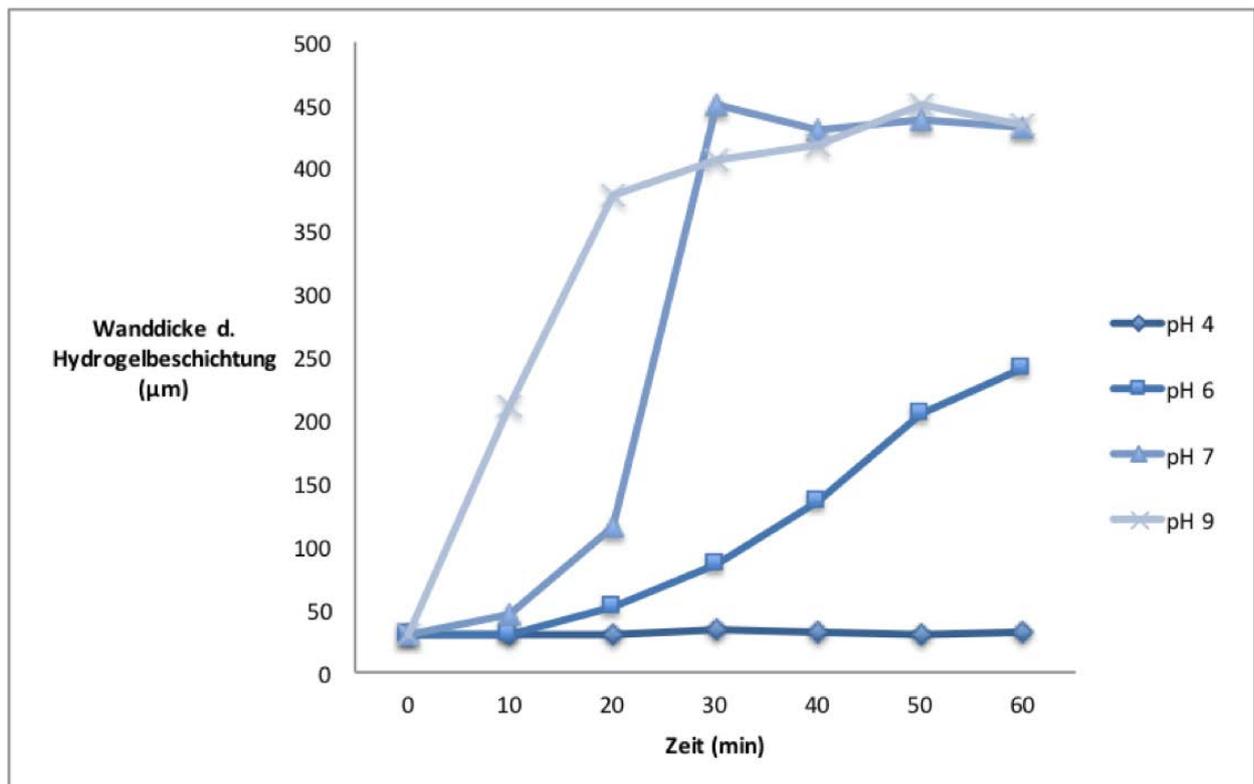


Abbildung 24: Wanddicke der Hydrogelbeschichtung [µm] in Abhängigkeit von der Zeit bei verschiedenen pH Pufferlösungen

Unterschiede der Änderungen der Hydrogelwanddicke der Gefäßcoils zeigten sich ebenfalls in den definierten Quelllösungen (Abbildung 25). In Leitungswasser und in destilliertem Wasser blieb diese über den Versuchszeitraum nahezu konstant, eine sprunghafte Zunahme der Hydrogeldicke ließ sich in destilliertem Wasser bei der Kontrolle nach 1380 min beobachten. In NaCl und Mineralwasser expandierte die Hydrogelbeschichtung ähnlich langsam aber kontinuierlich. Die Hydrogeldicke der Coils in NaBic und Jonosteril maß bereits bei der ersten Messung nach 20 min das 8- bzw. 14-fache des Ausgangswerts. In Volulyte erfolgte ein Sprung der Hydrogeldicke auf das beinahe 10-Fache nach 30 min. Abgesehen von einer weiteren Expansion der Beschichtung in NaBic gegen Ende des Versuchs und in Volulyte zwischen 50 und 60 min wurden in den zuletzt genannten drei Lösungen während der Versuchsdauer nur minimale Veränderungen festgestellt.

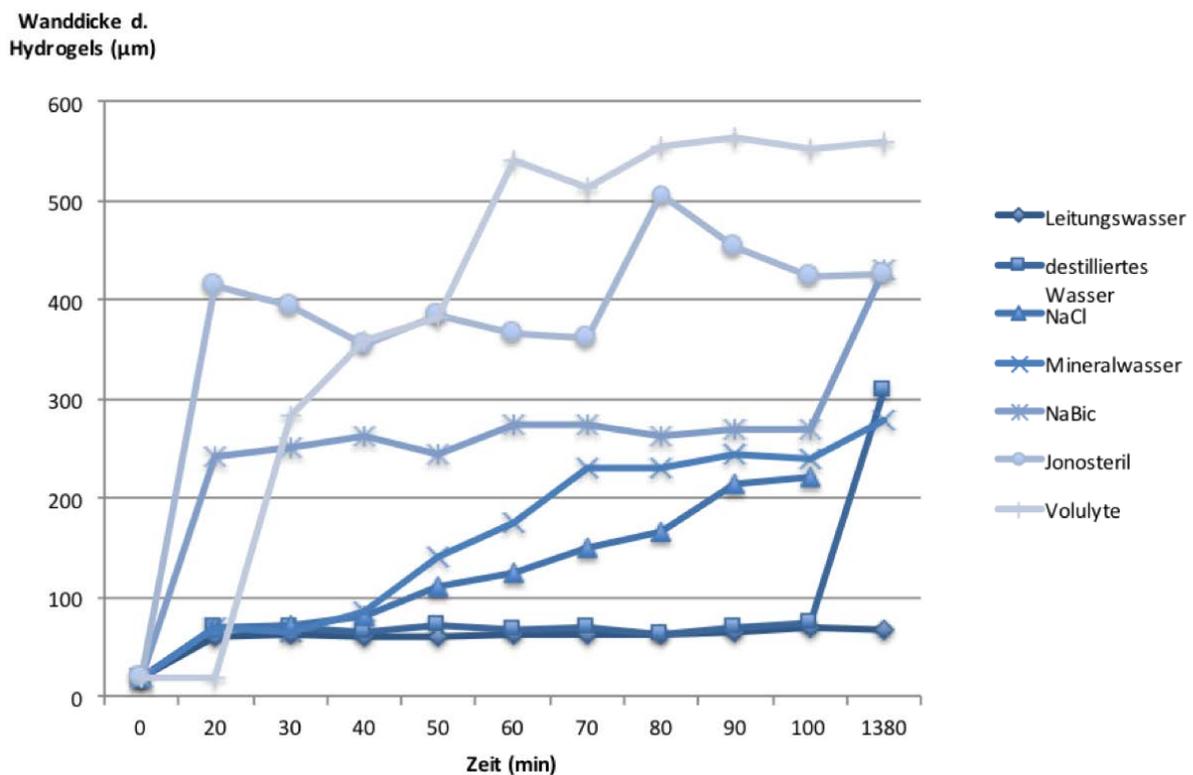


Abbildung 25: Wanddicke der Hydrogelbeschichtung [µm] in Abhängigkeit von der Zeit in verschiedenen Quelllösungen.

In Abbildung 26, welche die nach 60 min erreichten Hydrogelwanddicken in den pH Pufferlösungen und den definierten Quelllösungen zusammenfasst, wird deutlich, dass der pH-Wert nicht alleiniger Einflussfaktor auf das Quellverhalten der Hydrogelbeschichtung ist. HydroCoils in definierten Quelllösungen gleichen pH-Wertes zeigten nach 60 min Quellens

unterschiedliche Wanddicken, die nicht den Werten der Hydrogelbeschichtungen der jeweils vergleichbaren pH Pufferlösung entsprechen.

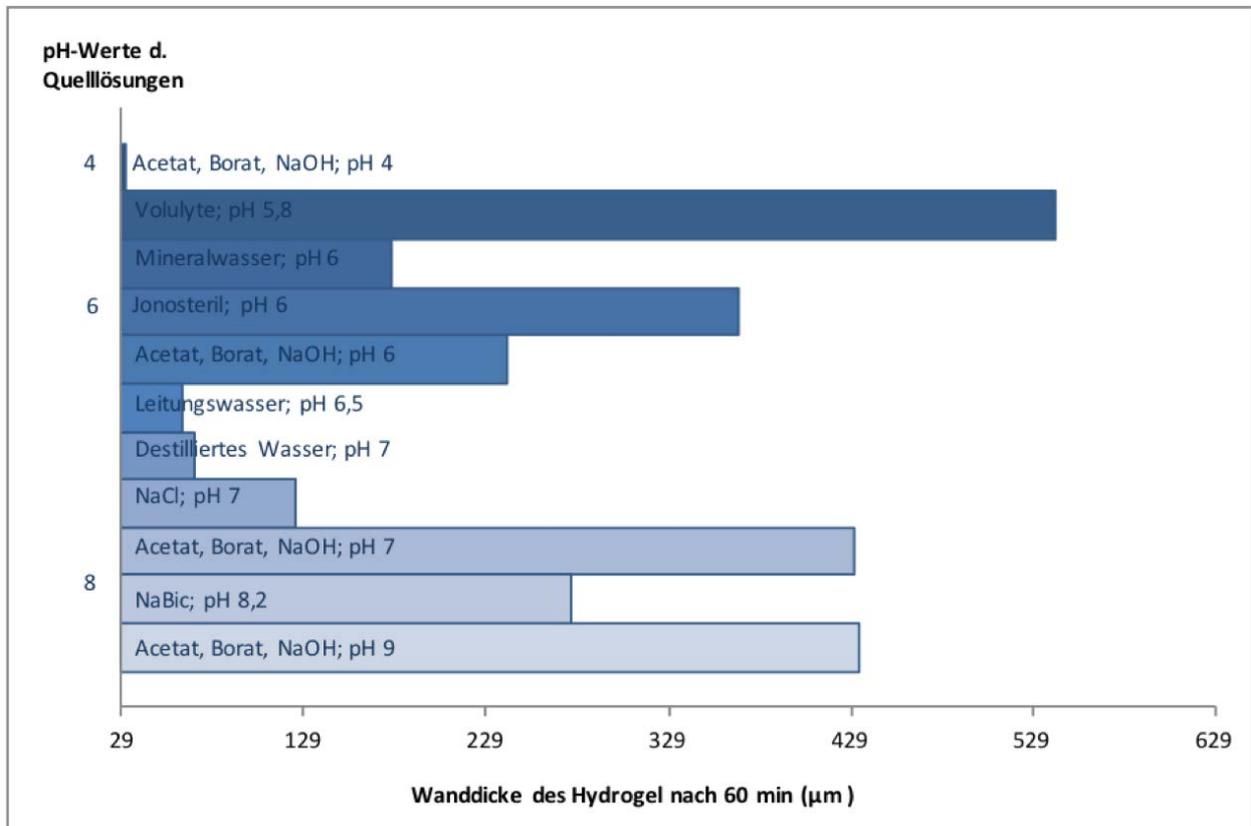


Abbildung 26: Wanddicke der Hydrogelbeschichtung [µm] nach 60 min in Abhängigkeit von den pH-Werten der jeweiligen Quelllösungen.

Auch zwischen der Osmolarität der Quelllösungen und den Wanddicken des Hydrogels nach 60 min Quellens bei 25°C konnte kein alleiniger Zusammenhang festgestellt werden (Abbildung 27).

Die von Terumo beschriebene Volumenzunahme um den Faktor 5 nach 20 minütigen Quellens im Quellmedium Blut mit physiologischem pH-Wert von 7,4 konnte nur bei in den Quelllösungen NaBic mit pH 8,2, Jonosteril mit pH 6 und der Pufferlösung mit pH 9 erreicht werden [86, 90].

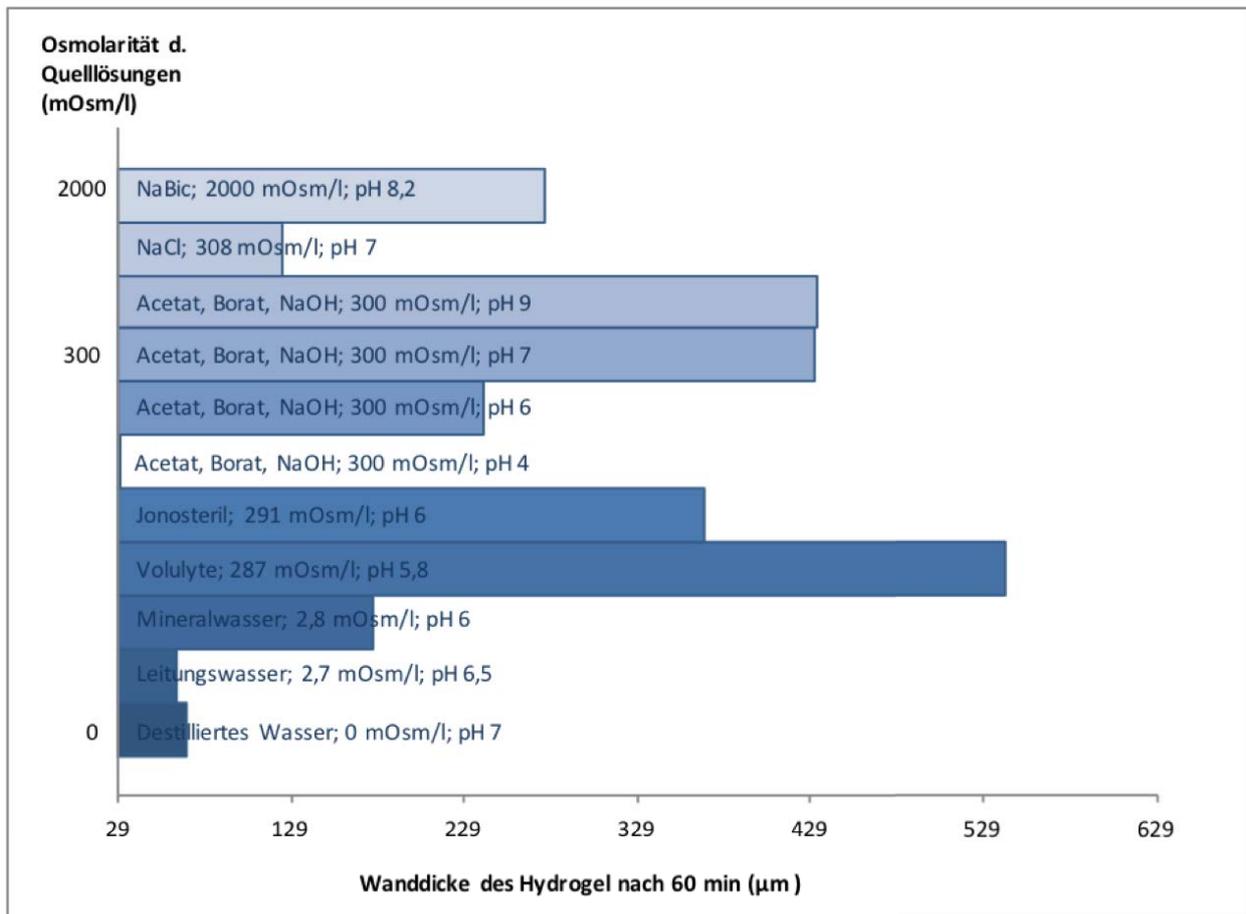


Abbildung 27: Wanddicke der Hydrogelbeschichtung [µm] nach 60 min in Abhängigkeit von Osmolarität [mOsm/l] und Quelllösungen.

3.2 Morphologie und Position von Gefäßcoils im Blutkreislauf

Die Vorgänge unmittelbar nach Coilapplikation, die Änderungen der Coilmorphologie und die Bildung von Abscheidungsthromben in den Aneurysmen, wurden innerhalb eines Kreislaufmodells untersucht. Hierbei wurden diverse Coils in jeweils ein eigens konzipiertes Element mit jeweils engen oder weiten Verbindungskanälen sowie sackförmigen Ausbuchtungen eingebracht und einem Blutstrom von durchschnittlich 2 cm/s ausgesetzt. Die Veränderungen des Blutstroms in den Modellen und die Konformationsänderungen der Coils wurden zu definierten Zeitpunkten, an welchen die Kontrastmittelboli erfolgten, mittels DSA festgehalten. Nach Versuchsende wurden die räumliche Anordnung, Protrusion oder Migration der Coils mikroskopisch dokumentiert. Migration bezeichnet die Ausschwemmung der Coils aus den Aneurysmen, Protrusion das Hineinragen von Coilabschnitten in die Zu- und Abflusskanäle der

Applikationsorte. Verglichen wurde mit der Situation zum Zeitpunkt der vollständigen Füllung des Kreislaufs mit arteriellem Blut.

Alle drei in den Kreislaufmodellen verwendeten Blutkonserven wurden von Patienten der Klinischen Radiologie unbehandelt und ohne Zusätze transfundiert. Abgesehen von leichten Abweichungen befanden sich die Gerinnungswerte der Probanden im Normbereich, sodass die Ergebnisse der Versuche im Kreislaufmodell diesbezüglich miteinander verglichen werden konnten. Die Gerinnungswerte der Patienten sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

	Quick [%]	INR	aPTT [s]	aPTT-Ratio
Richtwerte	70 - 130	0.8 - 1.2	22 - 34	0.8 - 1.2
Proband1	120	0.9	21	0.7
Proband2	85	1.1	26	0.9
Proband3	65	1.3	45	1.6

Tabelle 7: Gerinnungswerte der verwendeten Blutkonserven

Innerhalb eines Kreislaufs wurden nacheinander vier Gefäßcoils unterschiedlichen Fabrikats in einem Element mit engen Verbindungskanälen (Tabelle 8), drei Coils in weiten Verbindungskanälen (Tabelle 9) und 16 Coils in sackförmigen Kanalausbuchtungen (Tabelle 10) hinsichtlich Morphologie, Konformationsänderung, Migration und Protrusion beobachtet.

Position	Fabrikat	Material	l	d (s)	d (p)	O (n/e)	V (n/e)
a	Terumo	Pt, Hydrogel	2	4	0,018	29,24/66,25	3,32/16,6
b	Tornado	Pt, Synthetik	4	2-4	0,018	58,14	6,65
c	Ev3 Fiber	Pt, Nylon	8	2	0,0115	73,02	5,28
d	MReye	Pt, Synthetik	4	3	0,035	113,09	24,89

Tabelle 8: Verwendete Coils in engen Verbindungskanälen. d(p), primärer Durchmesser [Zoll]; d(s), sekundärer Durchmesser [mm]; Ev3 Fiber, Ev3 Fiber Concerto Detachable Coil; l, Länge [cm]; MReye, Cook MReye Embolization Coil; Nylon, Nylonfaser; O (n/e), Oberfläche (nativ/ expandiert) [qmm]; Pt, Platin; Synthetik, Synthetikfaser; Terumo, Terumo Azur Peripheral HydroCoil; Tornado, Cook Tornado Embolization Microcoil; V (n/e), Volumen (nativ/expandiert) [cmm].

Position	Fabrikat	Material	l	d (s)	d (p)	O (n/e)	V (n/e)
b	Tornado	Pt, Synthetik	9,5	4-8	0,018	137,62	15,79
c	Ev3 Fiber	Pt, Nylon	30	10	0,0135	320,62	27,24
d	MReye	Pt, Synthetik	5	10	0,035	141,05	31,11

Tabelle 9: Verwendete Coils in weiten Verbindungskanälen. d(p), primärer Durchmesser [Zoll]; d(s), sekundärer Durchmesser [mm]; Ev3 Fiber, Ev3 Fiber Concerto Detachable Coil; l, Länge [cm]; MReye, Cook MReye Embolization Coil; Nylon, Nylonfaser; O (n/e), Oberfläche (nativ/ expandiert) [qmm]; Pt, Platin; Synthetik, Synthetikfaser; Tornado, Cook Tornado Embolization Microcoil; V (n/e), Volumen (nativ/expandiert) [cmm].

Position	Fabrikat	Material	l	d (s)	d (p)	O (n/e)	V (n/e)
a	MReye	Pt, Synthetik	5	8	0,035	141,05	31,11
b	Terumo	Pt, Hydrogel	4	5	0,018	58,14/130,94	6,65/33,25
c	Terumo	Pt, Hydrogel	4	5	0,018	58,14/130,94	6,65/33,25
d	MReye	Pt, Synthetik	5	5	0,035	141,05	31,11
e	Ev3 Fiber	Pt, Nylon	10	4	0,0125	100,69	8,04
f	Ev3 Fiber	Pt, Nylon	30	8	0,0135	320,62	27,24
g	Tornado	Pt, Synthetik	14,2	4-10	0,018	205,54	23,60
h	MReye	Pt, Synthetik	5	7	0,035	141,00	31,11
i	Ev3 Fiber	Pt, Nylon	30	7	0,0135	320,62	27,24
j	Tornado	Pt, Synthetik	7	2-6	0,018	101,49	11,63
k	Terumo	Pt, Hydrogel	2	3	0,018	29,24/66,25	3,32/16,60
l	MReye	Pt, Synthetik	5	12	0,035	141,05	31,11
m	Tornado	Pt, Synthetik	9,5	4-8	0,018	137,62	15,79
n	Ev3 Fiber	Pt, Nylon	8	3	0,0115	73,02	5,28
o	Terumo	Pt, Hydrogel	10	8	0,018	144,85/324,81	16,62/83,10
p	Tornado	Pt, Synthetik	5	2-5	0,018	72,59	8,31

Tabelle 10: Verwendete Coils in sackförmigen Kanalausbuchtungen. d(p), primärer Durchmesser [Zoll]; d(s), sekundärer Durchmesser [mm]; Ev3 Fiber, Ev3 Fiber Concerto Detachable Coil; l, Länge [cm]; MReye, Cook MReye Embolization Coil; Nylon, Nylonfaser; O (n/e), Oberfläche (nativ/ expandiert) [qmm]; Pt, Platin; Synthetik, Synthetikfaser; Terumo, Terumo Azur Peripheral HydroCoil; Tornado, Cook Tornado Embolization Microcoil; V (n/e), Volumen (nativ/expandiert) [cmm].

In den engen Verbindungskanälen (Durchmesser 0,4 cm) wurde auf den Aufnahmen des Mikroskops und der DSA deutlich, welche unterschiedliche Morphologie die einzelnen Coils zu Versuchsbeginn annahmen (Abbildung 28, Abbildung 29). So formte der flexible Teil des HydroCoils den Umfang des Verbindungskanals helikal aus, während sich das starre mit Hydrogel beschichtete Coilende längs ausrichtete.

Das Tornado Coil und das MReye Coil füllten die Verbindungskanäle größtenteils helikal aus, während das Ev3 Fiber Coil zwei spiralig gewundene Stapel bildete, die sich senkrecht im Kanal verkeilten.

Wie in den Aufnahmen der DSA beobachtet, zeigten sich auch in den mikroskopischen Aufnahmen nach Versuchsende mit Ausnahme des Ev3 Fiber Coils keine Änderungen der Morphologie und Position. Die Migration des Fiber Concerto Detachable Coil unmittelbar nach Applikation wurde auf die quer-helikale Anordnung des Coil im Vergleich zur längs-helikalen Position der anderen Coils und auf das niedrige Verhältnis Durchmesser/Verbindungskanal zurückgeführt (Tabelle 11). Die mikroskopische Abbildung des Ev3 Fiber Coils nach Versuchsende zeigt das migrierte Coil im Zuflusskanal.

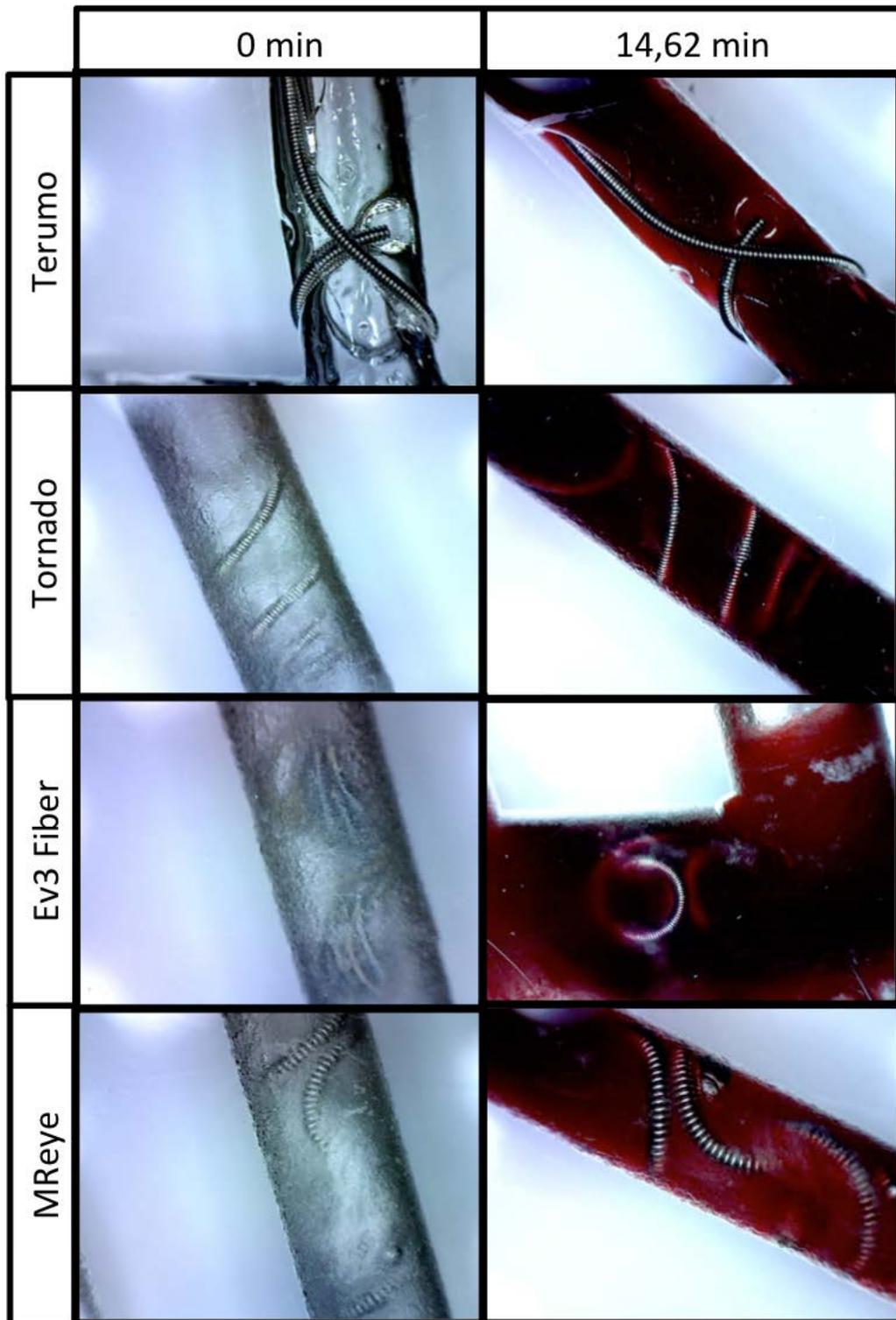


Abbildung 28: Gefäßcoils in den engen Verbindungskanälen zu Beginn und am Ende des Versuchs. Ev3 Fiber, Ev3 Fiber Concerto Detachable Coil; MReye, Cook MReye Embolization Coil; Terumo, Terumo Azur Peripheral HydroCoil; Tornado, Cook Tornado Embolization Microcoil ; Vergrößerung 20x.

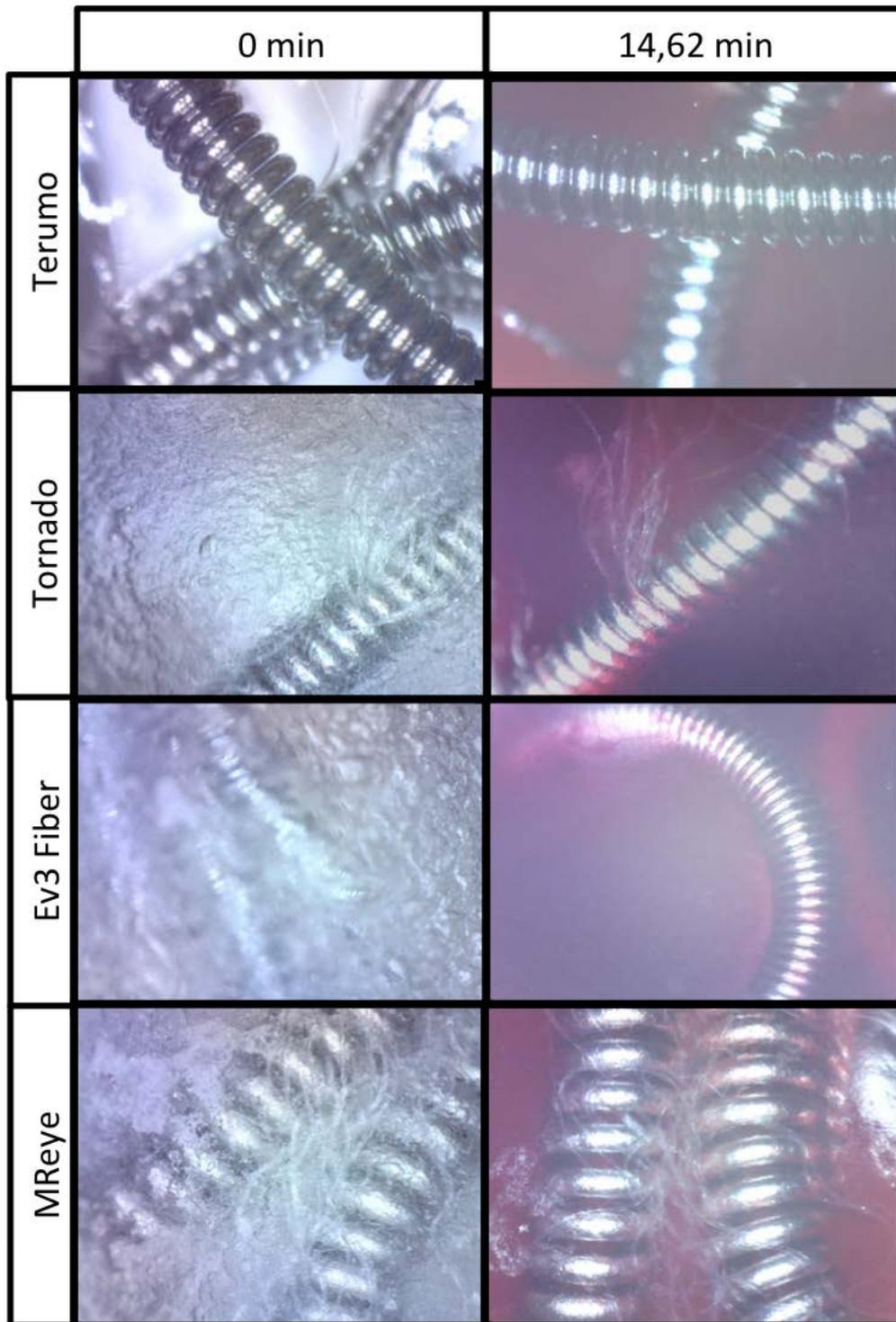


Abbildung 29: Gefäßcoils in den engen Verbindungskanälen zu Beginn und am Ende des Versuchs. Ev3 Fiber, Ev3 Fiber Concerto Detachable Coil; MReye, Cook MReye Embolization Coil; Terumo, Terumo Azur Peripheral HydroCoil; Tornado, Cook Tornado Embolization Microcoil ; Vergrößerung 200x.

Coilart, Position	D(t)	Morphologie (t)	D(n)	Morphologie (n)
Terumo, a	1	helikal-längs	1,025	helikal-längs
Tornado, b	1	helikal-längs	1	helikal-längs
Ev3 Fiber, c	0,5	helikal-quer	0,5	helikal-quer, M
MReye, d	0,75	helikal-längs	0,75	helikal-längs

Tabelle 11: Morphologie und Position der Coils in den engen Verbindungskanälen vor Versuchsbeginn (t) und in Blut nach Versuchsende (n). D(t), Durchmesser-Verhältnisse (Coil/ Verbindungskanal) vor Versuchsbeginn (Tornado: Verwendung des größten sekundären Durchmessers); D(n), Durchmesser-Verhältnisse (Coil/ Verbindungskanal) nach Versuchsende, (Hydrocoil: Expansion des Hydrogels gemäß Hersteller auf 5x Ausgangsvolumen [44]); Ev3 Fiber, Ev3 Fiber Concerto Detachable Coil; M, Migration des Coils aus dem Verbindungskanal; MReye, Cook MReye Embolization Coil; Terumo, Terumo Azur Peripheral HydroCoil; Tornado, Cook Tornado Embolization Microcoil.

In den weiten Verbindungskanälen änderte sich die Ausrichtung der Coils in den jeweiligen Kanälen (Durchmesser 0,8 cm) während des Versuchs nicht (Abbildung 30, Tabelle 12). Das MReye Coil und das Tornado Coil behielten ihre helikale Struktur mit Ausrichtung entlang des Kanals bei. Das Ev3 Fiber Coil lag ohne definierte geometrische Anordnung vor und verkanaligte sich ungeordnet mit den Windungen im Kanal.

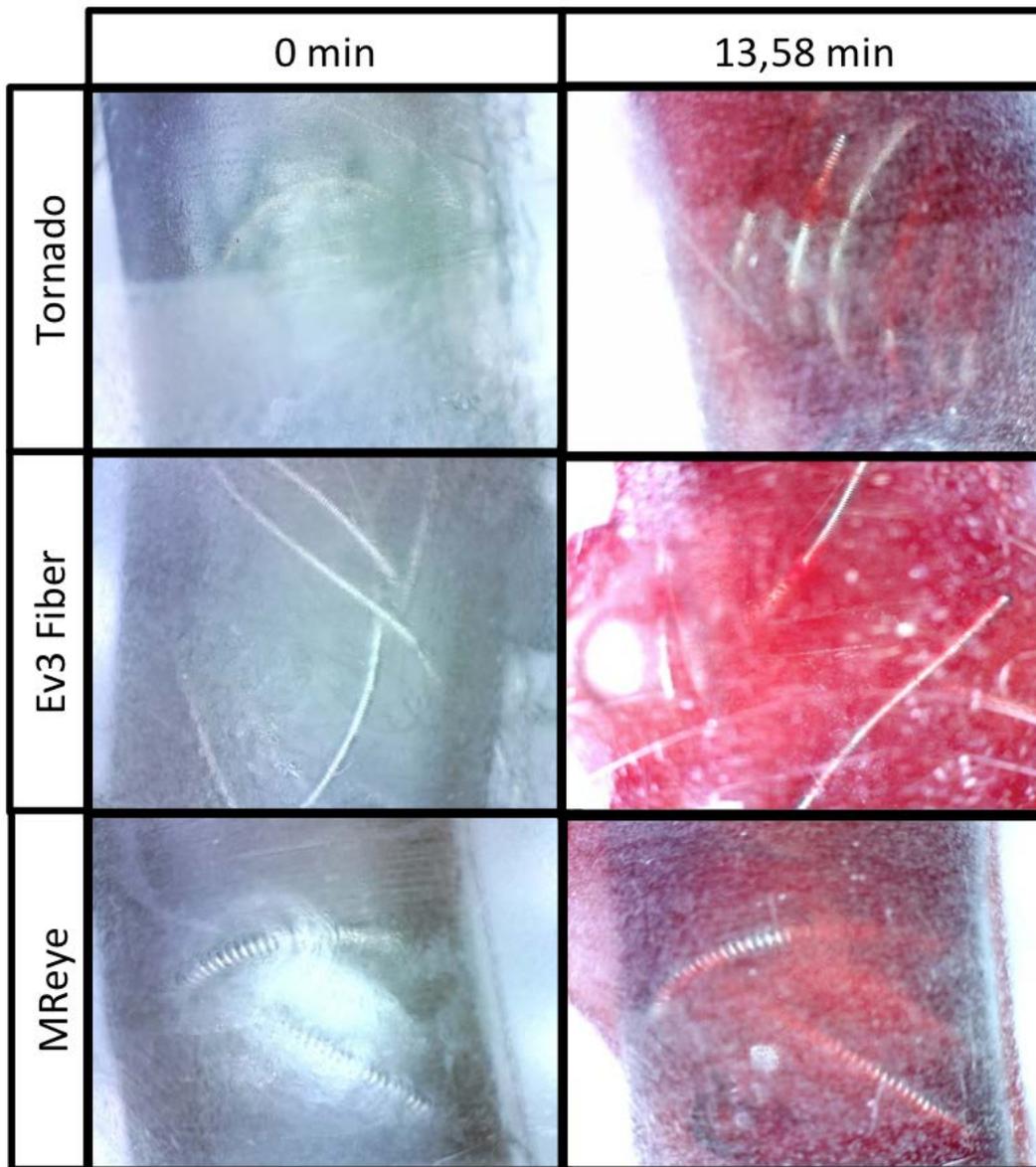


Abbildung 30: Gefäßcoils in den weiten Verbindungskanälen zu Beginn und am Ende des Versuchs. Ev3 Fiber, Ev3 Fiber Concerto Detachable Coil; MReye, Cook MReye Embolization Coil; Tornado, Cook Tornado Embolization Microcoil ; Vergrößerung 20x.

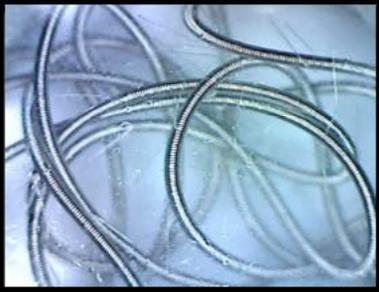
Coilart, Position	D(t)=D(n)	Morphologie (t)	Morphologie (n)
Tornado, b	1,00	helikal-längs	helikal-längs
Ev3 Fiber, c	1,25	ungeordnet	ungeordnet
MReye, d	1,25	helikal-schräg	helikal-schräg

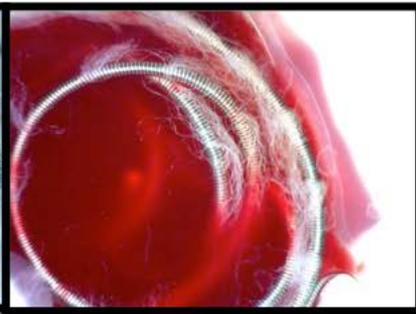
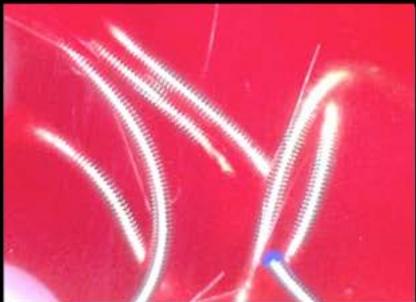
Tabelle 12: Morphologie der Coils in weiten Verbindungskanälen vor Versuchsbeginn (t) und nach Versuchsende (n). D(t), Durchmesser Verhältnis (Coil/ Verbindungskanal) vor Versuchsbeginn; D(n), Durchmesser Verhältnis (Coil/ Verbindungskanal) nach Versuchsende, (Verwendung des größten sekundären Durchmessers bei Tornado); Ev3 Fiber, Ev3 Fiber Concerto Detachable Coil; MReye, Cook MReye Embolization Coil; Tornado, Cook Tornado Embolization Microcoil.

In den sackförmigen Ausbuchtungen zeigten die Aufnahmen vor Versuchsbeginn Unterschiede hinsichtlich Morphologie und Position der Coils sowohl zwischen den Coilarten als auch zwischen Coils gleichen Fabrikats (Abbildung 31, Abbildung 32)

Vier Coils, ein MReye Coil (d) und drei HydroCoils (b,k,o) konnten zu Beginn nicht optimal im Modell positioniert werden und ragten mit dem Coilende in den Hauptkanal. Die Spiralisierung des Hydrogel beschichteten, starren Coilendes des protrusionierte HydroCoils (k) und Einordnung in die jeweilige Ausbuchtung während des Versuchs wurde auf die geringe Länge des Coil von 2 cm im Vergleich zur Länge der restlichen, protrusionierten HydroCoils von jeweils 4 cm und 10 cm Länge zurückgeführt.

Zwei MReye Coils (d, l), darunter ein protrusionierter MReye Coil, und zwei Fiber Coils (f, n) migrierten (Tabelle 13).

	0 min	35,28 min
MReye, a		
Terumo, b		
Terumo, c		
MReye, d		Migration des Coils
Ev3 Fiber, e		
Ev3 Fiber, f		Migration des Coils

Tornado, g		
MReye, h		
Ev3 Fiber, i		
Tornado, j		
Terumo, k		
MReye, l		Migration des Coils

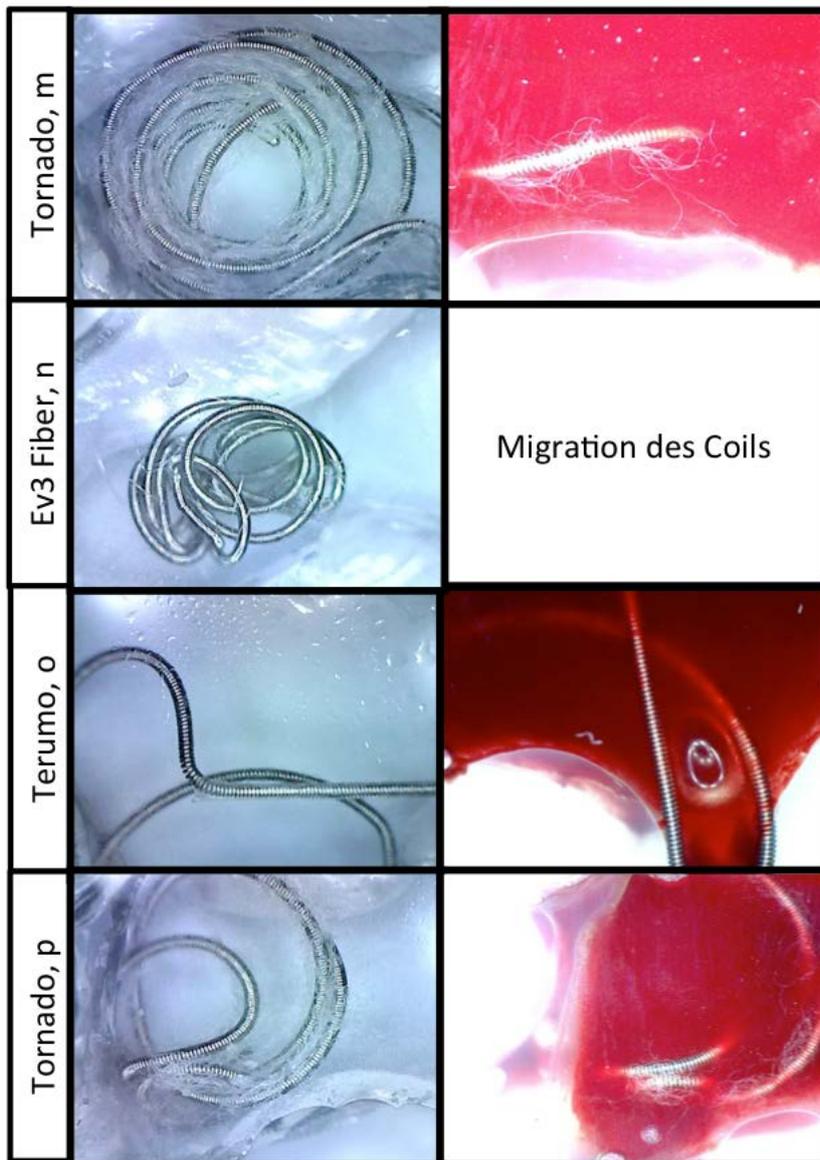
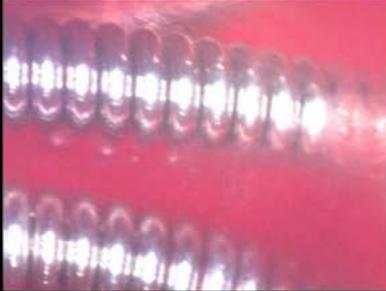
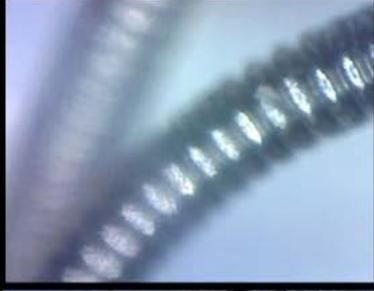
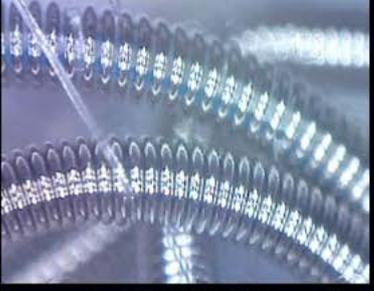
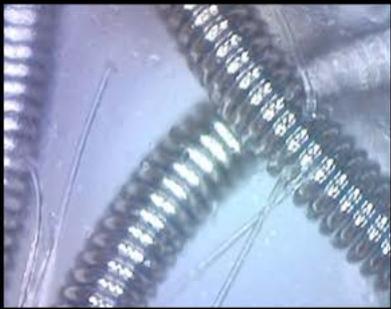
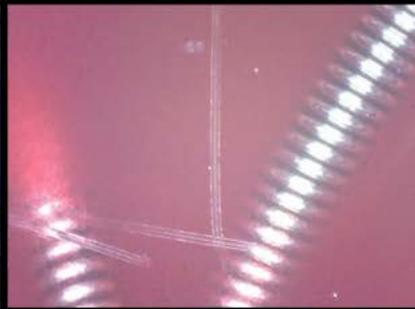
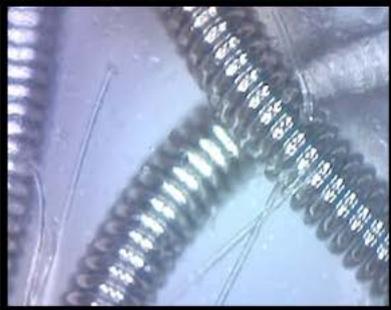
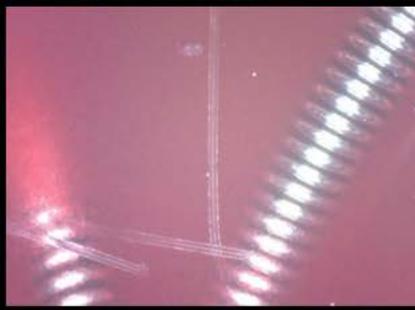
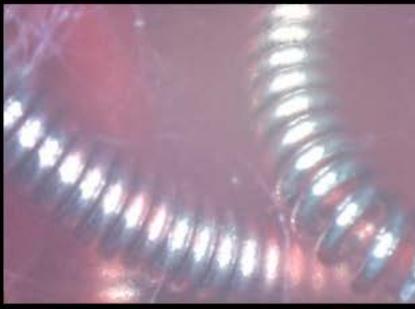


Abbildung 31: Gefäßcoils und deren Position in sackförmigen Ausbuchtungen zu Beginn und am Ende des Versuchs. Ev3 Fiber, Ev3 Fiber Concerto Detachable Coil; MReye, Cook MReye Embolization Coil; Tornado, Cook Tornado Embolization Microcoil; Terumo, Terumo Azur Peripheral HydroCoil; Vergrößerung 20x.

	0 min	35,28 min
MReye, a		
Terumo, b		
Terumo, c		
MReye, d		Migration des Coils
Ev3 Fiber, e		
Ev3 Fiber, f		Migration des Coils

Tornado, g		
MReye, h		
Ev3 Fiber, i		
Tornado, j		
Terumo, k		
MReye, l		Migration des Coils

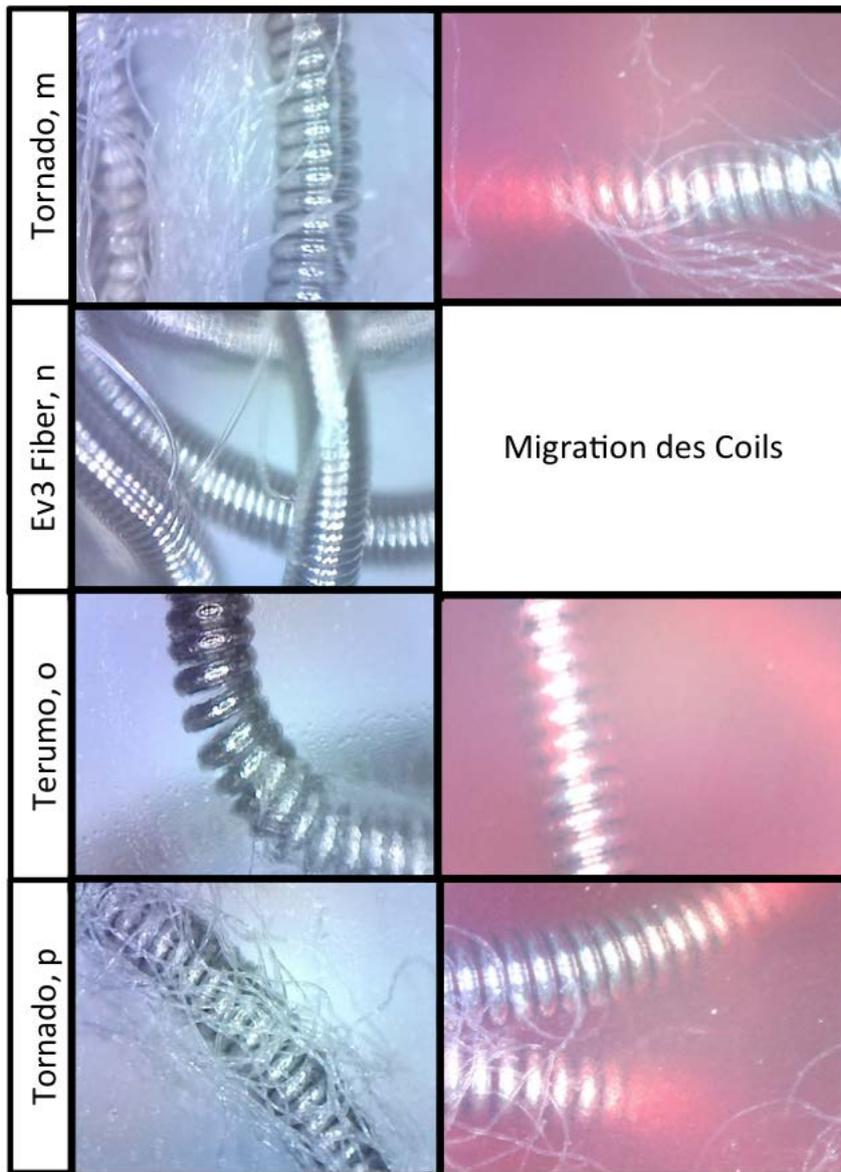


Abbildung 32: Gefäßcoils und deren Position in sackförmigen Ausbuchtungen zu Beginn und am Ende des Versuchs. Ev3 Fiber, Ev3 Fiber Concerto Detachable Coil; MReye, Cook MReye Embolization Coil; Tornado, Cook Tornado Embolization Microcoil; Terumo, Terumo Azur Peripheral HydroCoil; Vergrößerung 200x.

Coilart, Position	N	D(t)	$\rho(t)$	Morphologie (t)	D(n)	$\rho(n)$	Morphologie (n)
MReye, a	4,9	1,19	13,4	ungeordnet	1,19	13,4	ungeordnet
Terumo, b	3,8	0,56	<2,6	helikal, P	0,57	<13,1	helikal, P
Terumo, c	3,3	0,82	<3,9	helikal	0,83	<4,1	helikal
MReye, d	3,3	1,36	20,8	helikal, P	1,36	20,8	Migration
Ev3 Fiber, e	4,1	0,93	10,2	ungeordnet	0,93	10,2	ungeordnet
Ev3 Fiber, f	6,6	0,96	16,4	ungeordnet	0,96	16,4	Migration
Tornado, g	4,9	1,33	13,8	ungeordnet	1,33	13,8	ungeordnet
MReye, h	7,4	1,09	19,5	ungeordnet	1,09	19,5	ungeordnet
Ev3 Fiber, i	6,6	0,66	9,9	ungeordnet	0,66	9,9	ungeordnet
Tornado, j	4,9	0,9	7,5	ungeordnet	0,9	7,5	ungeordnet
Terumo, k	2,3	0,91	<4,8	helikal, P	0,93	<24,6	helikal
MReye, l	5,7	0,83	11,9	helikal	0,83	11,9	Migration
Tornado, m	4,1	0,98	7,2	helikal	0,98	7,2	helikal
Ev3 Fiber, n	2,5	0,97	29,1	helikal	0,97	29,1	Migration
Terumo, o	5,7	0,91	<7,27	ungeordnet, P	0,95	<35,9	ungeordnet, P
Tornado, p	3,3	1,35	7,6	ungeordnet	1,35	7,6	ungeordnet

Tabelle 13: Morphologie der Coils in sackförmigen Ausbuchtungen vor Versuchsbeginn (t) und nach Versuchsende (n). D(t), Durchmesser Verhältnis (Coil/ Ausbuchtung) vor Versuchsbeginn (Verwendung des größten sekundären Durchmessers bei Tornado); D(n), Durchmesserverh

3.2.1 Einflussfaktor Coillänge

Im Vergleich der Morphologie der Coils in allen Kreislaufmodellen vor Versuchsbeginn mit der Länge der Coils ließ sich beobachten, dass ausnahmslos alle Coils ≥ 10 cm Länge eine ungeordnete Form annahmen und alle Coils < 5 cm Länge eine helikale Morphologie. Je länger das Coil war, desto geringer war die Wahrscheinlichkeit einer helikalen Struktur (Abbildung 33).

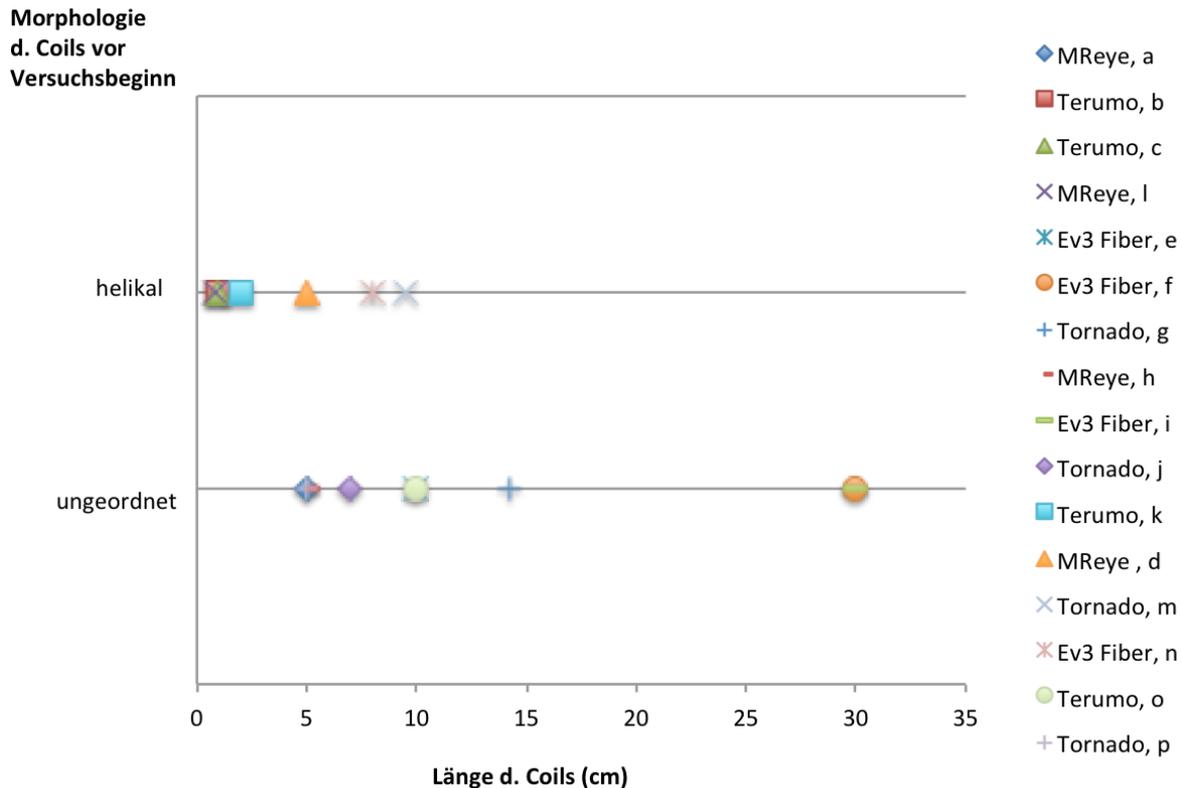


Abbildung 33: Morphologie der Coils in sackförmigen Ausbuchtungen in Abhängigkeit von der Coillänge [cm]. Ev3 Fiber, Ev3 Fiber Concerto Detachable Coil; MR eye, Cook MR eye Embolization Coil; Tornado, Cook Tornado Embolization Microcoil; Terumo, Terumo Azur Peripheral HydroCoil.

3.2.2 Einflussfaktor Coiltyp

Bei der Analyse der Coilmorphologie und -position in allen Kreislaufmodellen zeigten sich zwischen den verschiedenen Coilarten deutliche Unterschiede.

Vor Versuchsbeginn nahmen vier von sechs (67%) Cook MR-eye Embolization Coils und vier von fünf (80%) Terumo Azur Peripheral HydroCoils eine helikale Struktur ein. Ungeordnet, ohne erkennbares geometrisches Prinzip lagen 67% der Ev3 Fiber Concerto Detachable Coils vor. Cook Tornado Embolization coils imponierten in gleicher Anzahl helikal und ungeordnet.

Bei drei von fünf (60%) Terumo Azur Peripheral HydroCoils ragte das Hydrogel beschichtete Coilende in den Hauptkanal. Ebenso konnte ein Cook MR-eye Embolization Coil nicht adäquat positioniert werden. Dies wurde auf das große Durchmesser Verhältnis (Coil/Aneurysma) von 1,36 zurückgeführt.

Nach Versuchsbeginn nahmen vier von fünf (80%) Terumo Azur Peripheral HydroCoils eine helikale Struktur ein. Cook MR-eye Embolization Coils und Cook Tornado Embolization Microcoils lagen zu gleichen Teilen ungeordnet und helikal vor. Die Einnahme einer helikalen Sekundärstruktur innerhalb der Kanalausbuchtung des zu Beginn protrusionierten und starren HydroCoilendes erfolgte vermutlich auf Grund dessen geringer Länge von 2 cm. Alle nicht migrierten Ev3 Fiber Concerto Detachable Coils fanden sich in ungeordneter Anordnung.

Drei von sechs (50%) Ev3 Fiber Concerto Detachable Coils migrierten aus den Aussackungen und Verbindungskanälen, ebenso zwei von sechs (33%) Cook MR-eye Embolization Coils.

Das Coilende ragte bei zwei von fünf (40%) nicht migrierten Terumo Azur Peripheral HydroCoils in den Hauptkanal.

3.2.3 Einflussfaktoren Coilmorphologie und Gefäßgeometrie

Vom primären Applikationsort lösten sich vier von 13 (31%) zunächst helikal angeordneten Coils, davon ein Coil mit protrusionierten Schlingen, und eines von zehn (10%) zunächst ungeordnet vorliegenden Coils. Bezogen auf den Applikationsort migrierten aus den Verbindungskanälen eines von sieben (14%) Coils und vier von 16 (25%) Coils aus Gefäßausbuchtungen. Bei einem durchschnittlichen Verhältnis „Dome-to-Neck“ von 1,10 in den Aussackungen fielen die migrierten Coils mit Werten ≤ 1 auf. Eine alleinige Abhängigkeit der Migration von den Verhältnissen (Sekundärdurchmesser Coil zu Dome der Ausbuchtung bzw. zu Breite des Verbindungskanals) oder der Packungsdichte war nicht erkennbar (Tabelle 14).

Coilart, Position	D(t); D(n)	N	$\rho(t)$; $\rho(n)$	D/N	Morphologie (t)	Morphologie (n)
Ev3 Fiber, (ek)c	0,5	4	2	-	helikal-quer	Migration
MReye, (s)d	1,36	3,3	20,8	1	helikal, P	Migration
Ev3 Fiber, (s)f	0,96	6,6	16,4	0,89	ungeordnet	Migration
Terumo, (s)k	0,91; 0,93	2,3	4,8; 24,6	1,25	helikal, P	helikal
MReye, (s)l	0,83	5,7	11,9	0,93	helikal	Migration
Ev3 Fiber, (s)n	0,97	3,1	29,1	0,85	helikal	Migration

Tabelle 14: Änderungen der Coilmorphologie von Versuchsbeginn (t) bis Versuchsende (n) aller untersuchter Coils. D/N, Dome-to-Neck-Ratio in Ausbuchtungen; D(n), Durchmesser Verhältnis (Coil/ Ausbuchtung) nach Versuchsende (Hydrocoil: Expansion des Hydrogels gemäß Hersteller auf 5x Ausgangsvolumen [44]); D(t), Durchmesser Verhältnis (Coil/ Ausbuchtung) vor Versuchsbeginn (Verwendung des größten sekundären Durchmessers bei Tornado); (ek), Aneurysmamodell mit engen Verbindungskanälen; Ev3 Fiber, Ev3 Fiber Concerto Detachable Coil; MReye, Cook MReye Embolization Coil; N, Breite Neck [mm]; P, Protrusion; ρ , Packungsdichte: Volumenverhältnisse von Coil und Ausbuchtung vor Versuchsbeginn (t) und nach Versuchsende (n) [%]; (s), Modell mit sackförmigen Ausbuchtungen; Tornado, Cook Tornado Embolization Microcoil; Terumo, Terumo Azur Peripheral HydroCoil.

3.3 Fließgeschwindigkeiten im Kreislaufmodell

In den Kreislaufmodellen mit engen und weiten Verbindungskanälen konnte im Versuchsverlauf eine Erhöhung der mittleren Flussgeschwindigkeiten in den Zuflusskanälen beobachtet werden (Tabelle 15, Tabelle 16).

Bei konstantem Massenstrom reduzierte sich im Versuchsverlauf durch zunehmende Thrombozytenanlagerung an den applizierten Gefäßcoils und Kontrastmittelzugabe die Dichte des Blutes, sodass sich nach dem Prinzip der Massenerhaltung die Strömungsgeschwindigkeit erhöhte. Durch einen leeren Kontrollkanals konnte ein intakter Kreislauf aufrecht erhalten werden.

t	Fließgeschwindigkeit
0,12	1,07
14,62	2,76

Tabelle 15: Mittlere Fließgeschwindigkeit im Zuflusskanal beim Kreislaufmodell mit engen Verbindungskanälen [cm/s]. t, Zeit nach Versuchsbeginn [min].

t	Fließgeschwindigkeit
1,22	2,08
13,58	3,00

Tabelle 16: Mittlere Fließgeschwindigkeit im Zuflusskanal beim Kreislaufmodell mit weiten Verbindungskanälen [cm/s]. t, Zeit nach Versuchsbeginn [min].

Im Kreislaufmodell mit Aneurysmen nahmen die Fließgeschwindigkeiten in allen drei Teilen des Hauptkanals während des Versuchs wegen der zunehmenden Verstopfung des Hauptkanals durch migrierte Coils kontinuierlich ab (Tabelle 17).

t	Fließgeschwindigkeit (zLK)	Fließgeschwindigkeit (BK)	Fließgeschwindigkeit (aLK)
0,05	2,44	2,22	1,49
3,37	1,72	1,64	1,39
35,2	1,43	1,08	0,99

Tabelle 17: Mittlere Fließgeschwindigkeit im Kreislaufmodell mit Aneurysmen [cm/s]. aLK, Längskanal des Wasserablaufs; BK, Breitkanal; t, Zeit nach Versuchsbeginn [min]; zLK, Längskanal des Wasserzulaufs.

3.4 Thrombogenität der Gefäßcoils im Kreislaufmodell

Zur Bestimmung von Einflussfaktoren auf die Thrombogenität von Gefäßcoils wurden in diversen Kreislaufmodellen die Okklusionszeiten von embolisierten Kanälen und Aneurysmen gemessen. In den Kreislaufmodellen mit embolisierten Verbindungskanälen wurde als Okklusionszeit diejenige Zeit definiert, die verstrich bis $\leq \frac{1}{3}$ des jeweiligen Kanal- und Aneurysmavolumens von Kontrastmittel durchspült wurde. Die Okklusionsgeschwindigkeiten berechnete sich aus Okklusionszeit und embolisiertem Volumen.

Beim Vergleich der Okklusionsgeschwindigkeiten in den engen Verbindungskanäle ergaben sich erhebliche Unterschiede. So konnte im Verbindungskanal mit dem MR-eye Coil (d) bereits vor der ersten Aufnahmeserie kein Kontrastmitteldurchfluss beobachtet werden (Abbildung 34B). Die Okklusionsgeschwindigkeiten in den Verbindungskanälen des Tornado Coils (b) und des HydroCoils (a) betragen $94,29 \text{ mm}^3/\text{min}$ und $34,83 \text{ mm}^3/\text{min}$. Der Ev3 Fiber Coil (c) migrierte vor der ersten Aufnahmesequenz aus dem Verbindungskanal in den Zuflusskanal, änderte die Konformation und wurde, in einem Koagel eingebettet, ab 7,70 min nicht mehr direkt von Blut umspült. Die Durchgängigkeit des Kontrollkanals bestand während des gesamten Versuchs (Tabelle 18, Abbildung 34B, Abbildung 35).

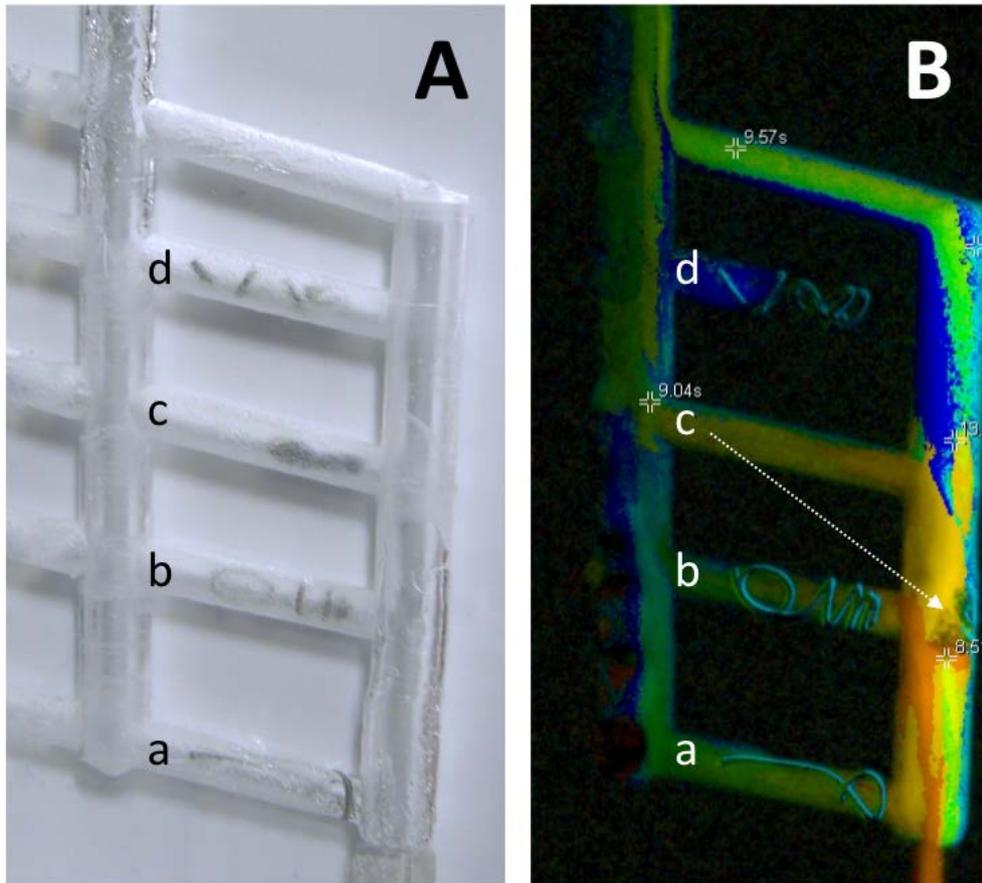


Abbildung 34: A, Plexiglaselement mit applizierten Coils in engen Verbindungskanälen; B, syngo iFlow Aufnahme 0,12 min nach Versuchsbeginn; a, Terumo Azur Peripheral HydroCoil; b, Cook Tornado Embolization Microcoil; c, Ev3 Fiber Concerto Detachable Coil; d, Cook MReye Embolization Coil.

Coilart, Position	t	v (V/t)
Terumo, a	7,58	34,83
Tornado, b	2,8	94,29
Ev3 Fiber, c	-	-
MReye, d	0	-

Tabelle 18: v (V/t), Okklusionsgeschwindigkeiten in engen Verbindungskanälen [mm^3/min]. Ev3 Fiber, Ev3 Fiber Concerto Detachable Coil; MReye, Cook MReye Embolization Coil; t, Okklusionszeiten [min]; Terumo, Terumo Azur Peripheral HydroCoil; Tornado, Cook Tornado Embolization Microcoil.

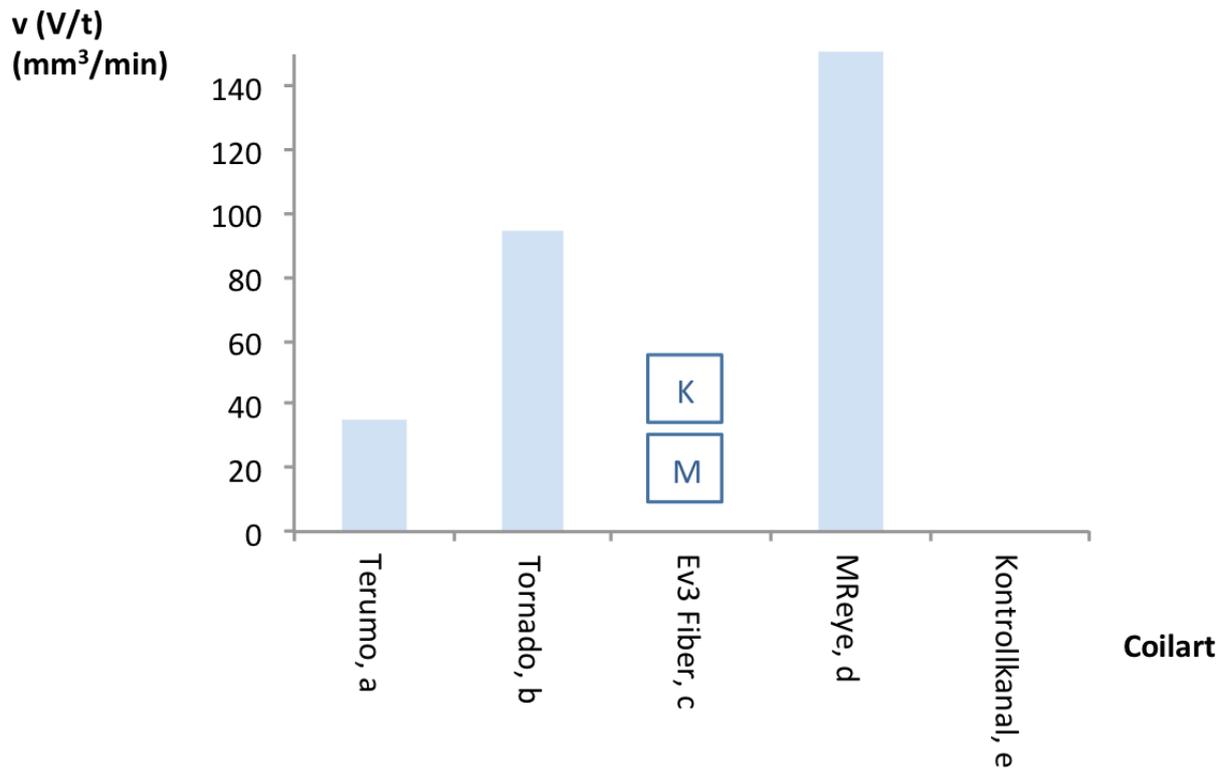


Abbildung 35: v (V/t), Okklusionsgeschwindigkeiten in engen Verbindungskanälen [mm³/min] in Abhängigkeit der verwendeten Coils in engen Verbindungskanälen. Ev3 Fiber, Ev3 Fiber Concerto Detachable Coil; M, Migration des Coils aus dem Verbindungskanal; MReye, Cook MReye Embolization Coil; Terumo, Terumo Azur Peripheral HydroCoil; Tornado, Cook Tornado Embolization Microcoil. K, Konformationsänderung des Coils.

Im Kreislaufmodell mit weiten Verbindungskanälen okkludierte der Kanal mit dem Cook Tornado Embolization Microcoil (b) bereits vollständig nach 0,57 min mit einer Okklusionsgeschwindigkeit von 1366,67 mm³/min. Darauf folgte der Kanal, in den der Ev3 Fiber Concerto Detachable Coil (c) eingebracht worden war. Im Tubus mit dem Cook MReye Embolization Coil (d) wurden Thrombozytenablagerungen lediglich entlang der äußeren Coilschlingen beobachtet. Ein Kontrastmitteldurchfluss fand wie im Kontrollkanal bis einschließlich Versuchsende statt (Abbildung 36, Abbildung 37, Tabelle 19).

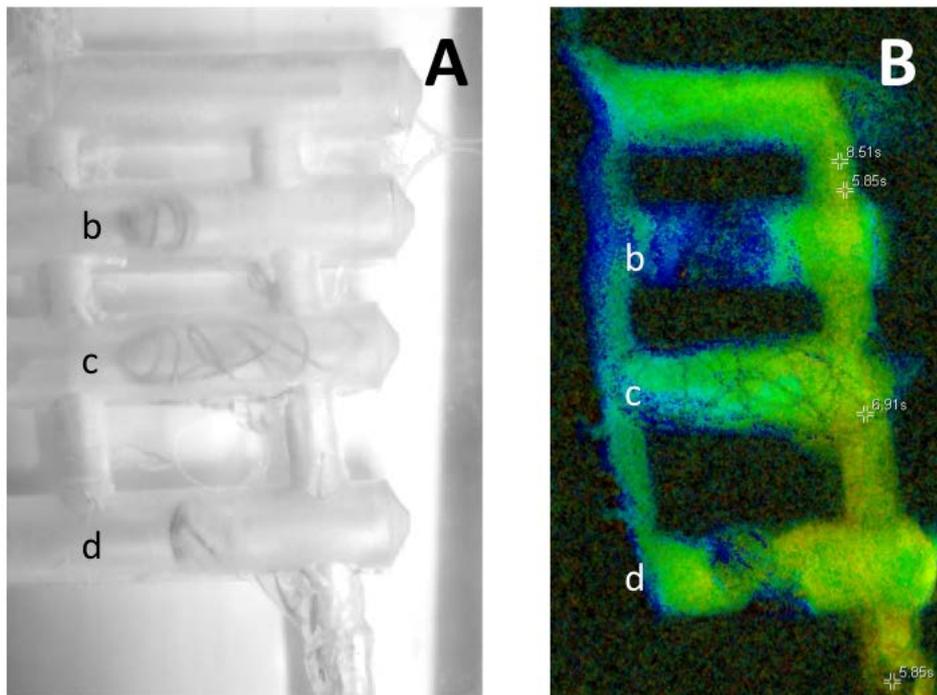


Abbildung 36: A, Plexiglaselement mit applizierten Coils in weiten Verbindungskanälen; B, syngo iFlow Aufnahme 1,22 min nach Versuchsbeginn. b, Cook Tornado Embolization Microcoil; c, Ev3 Fiber Concerto Detachable Coil; d, Cook MReye Embolization Coil.

Coilart, Position	t	v (V/t)
Tornado, b	0,57	1366,67
Ev3 Fiber, c	5,24	148,66
MReye, d	13,55	57,49

Tabelle 19: v (V/t), Okklusionsgeschwindigkeiten in weiten Verbindungskanälen [mm³/min]. Ev3 Fiber, Ev3 Fiber Concerto Detachable Coil; MReye, Cook MReye Embolization Coil; t, Okklusionszeiten [min]; Tornado, Cook Tornado Embolization Microcoil.

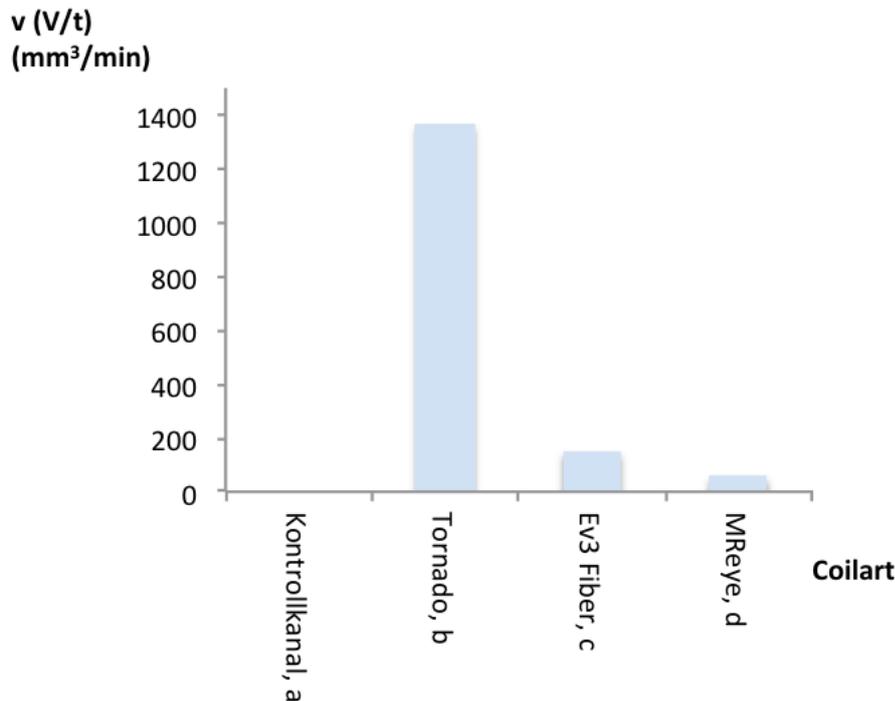


Abbildung 37: $v (V/t)$, Okklusionsgeschwindigkeiten in engen Verbindungskanälen [mm^3/min] in Abhängigkeit zu den verwendeten Coils in weiten Verbindungskanälen. Ev3 Fiber, Ev3 Fiber Concerto Detachable Coil; MReye, Cook MReye Embolization Coil; Terumo, Terumo Azur Peripheral HydroCoil; Tornado, Cook Tornado Embolization Microcoil.

Im Kreislaufmodell mit Aneurysmen wurde als Okklusionszeit die Zeit zwischen vollständiger ($>1/3$ des Aussackungsvolumens in der DSA-Aufnahme) und unvollständiger ($\leq 1/3$ des Aussackungsvolumens) Füllung definiert. Aus den Ausbuchtungen migrierte Coils wurden aus der Wertung genommen.

Die Okklusionszeiten und -geschwindigkeiten der einzelnen Aussackungen variierten stark (Tabelle 20, Abbildung 38, Abbildung 39). Vier Aussackungen der Coils Cook MReye (a), Ev3 Fiber (e), Cook Tornado (j), Terumo Azur (k) und Cook Tornado (p) wurden von Beginn an nicht vollständig gefüllt.

Das Ausbuchtung des HydroCoils (c) wies mit $15,96 \text{ mm}^3/\text{min}$ die geringste Okklusionsgeschwindigkeit der Coils ohne Protrusion oder Migration auf, übertroffen lediglich von den protrusionierten HydroCoils (b und o) mit $15,35 \text{ mm}^3/\text{min}$ und $<9,63 \text{ mm}^3/\text{min}$. Letzt genanntes Aneurysma wurde bis einschließlich Versuchsende gefüllt. In allen Kanalausackungen wurde die Stagnation des Blutflusses initial in der Kuppe beobachtet. (Abbildung 38, Abbildung 39, Tabelle 20)

Eine alleinige Abhängigkeit der Okklusionsgeschwindigkeiten von der Packungsdichte der Coils innerhalb der Aussackung konnte nicht beobachtet werden.

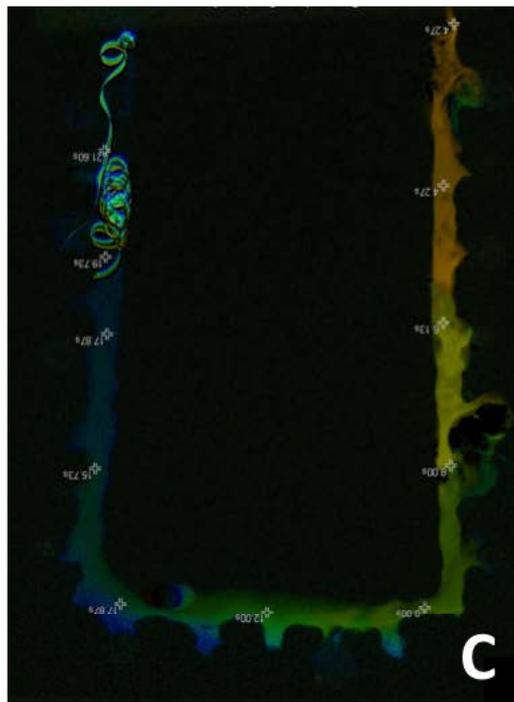
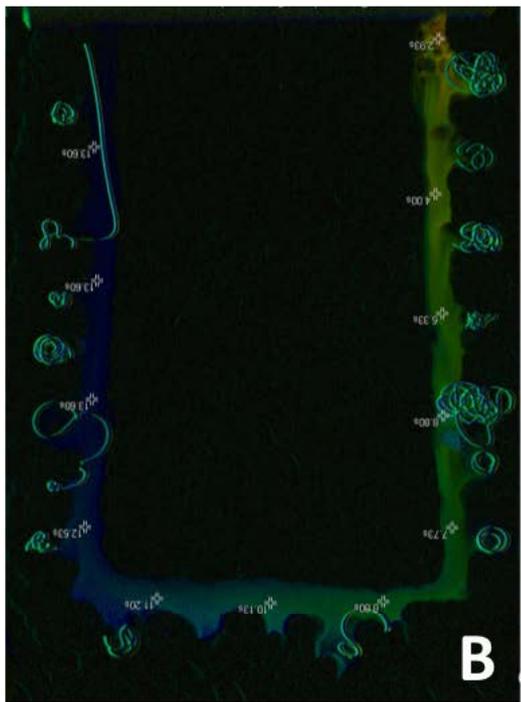


Abbildung 38: A, Glaselement mit applizierten Coils in Aneurysmen; B, syngo iFlow Aufnahme 0,05 min nach Versuchsbeginn; C, syngo iFlow Aufnahme 35,2 min nach Versuchsbeginn. a, Cook MReye Embolization Coil; b, Terumo Azur Peripheral HydroCoil Terumo; c, Azur Peripheral HydroCoil Terumo; d, Cook MReye Embolization Coil; e, Ev3 Fiber Concerto Detachable Coil; f, Ev3 Fiber Concerto Detachable Coil; g, Cook Tornado Embolization Microcoil; h, Cook MReye Embolization Coil; i, Ev3 Fiber Concerto Detachable Coil; j, Cook Tornado Embolization Microcoil; k, Azur Peripheral HydroCoil; l, Cook MReye Embolization Coil; m, Cook Tornado Embolization Microcoil; n, Ev3 Fiber Concerto Detachable Coil; o, Terumo Azur Peripheral HydroCoil; p, Cook Tornado Embolization Microcoil.

Coilart, Position	t	v (V/t)
MReye, a	0,00	-
Terumo, b	21,37	15,35
Terumo, c	18,55	15,96
MReye, d	-	-
Ev3 Fiber, e	0,00	-
Ev3 Fiber, f	-	-
Tornado, g	3,48	75,86
MReye, h	5,41	31,79
Ev3 Fiber, i	11,28	44,68
Tornado, j	0,00	-
Terumo, k	0,00	-
MReye, l	-	-
Tornado, m	0,50	576,00
Ev3 Fiber, n	-	-
Terumo, o	>32,41	<9,63
Tornado, p	0,00	-

Tabelle 20: v (V/t), Okklusionsgeschwindigkeiten in Aussackungen [mm³/min]. Ev3 Fiber, Ev3 Fiber Concerto Detachable Coil; MReye, Cook MReye Embolization Coil; t, Okklusionszeiten [min]; Terumo, Terumo Azur Peripheral HydroCoil; Tornado Tornado, Cook Tornado Embolization Microcoil.

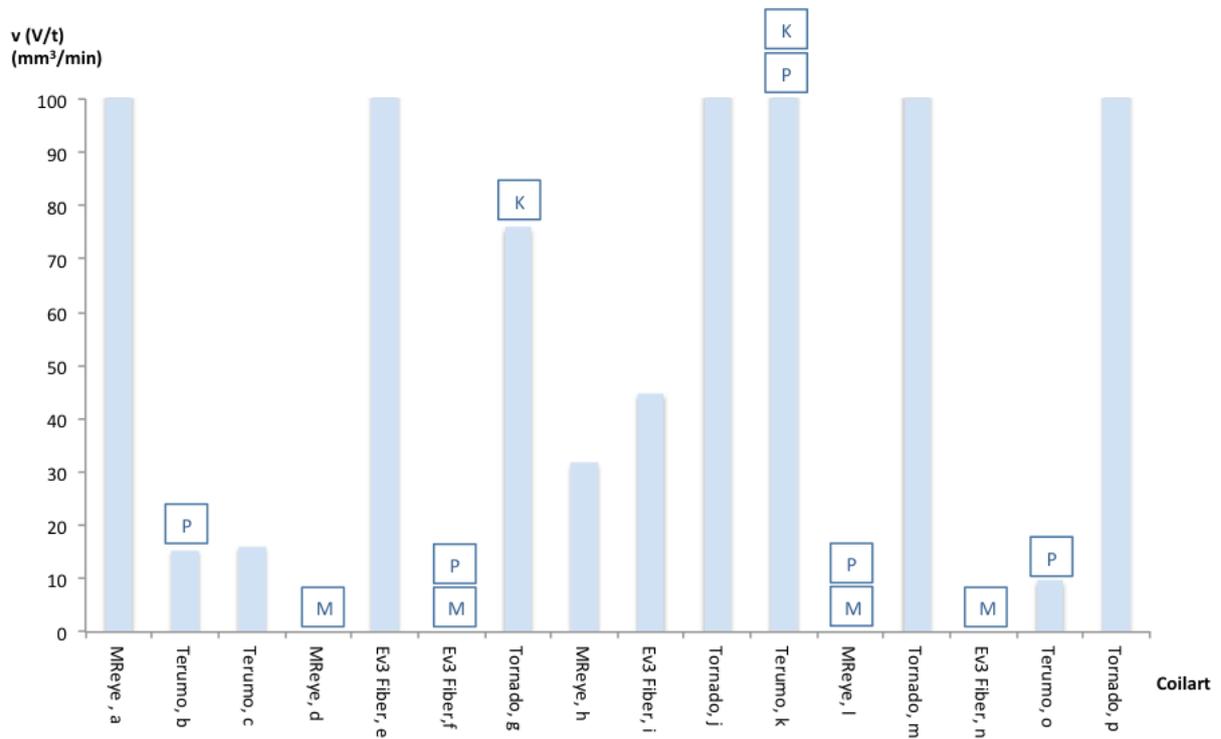


Abbildung 39: v (V/t), Okklusionsgeschwindigkeiten in engen Verbindungskanälen [mm³/min] in Abhängigkeit zu den verwendeten Coils in Aussackungen. Ev3 Fiber, Ev3 Fiber Concerto Detachable Coil; K, Konformationsänderung des Coils; M, Migration des Coils aus der Ausbuchtung; MReye, Cook MReye Embolization Coil; P, Protrusion des Coils in den Hauptkanal; Terumo, Terumo Azur Peripheral HydroCoil; Tornado, Cook Tornado Embolization Microcoil..

3.5 Okklusion embolisierter Aneurysmen: Einflussfaktor Aneurysma

3.5.1 Das Aneurysmavolumen

Hinsichtlich der Okklusionszeit konnte mit steigendem Aneurysmavolumen eine Zunahme beobachtet werden. Ab einem Aneurysmavolumen von 296 mm³ stiegen die Okklusionszeiten sprunghaft an (Abbildung 40).

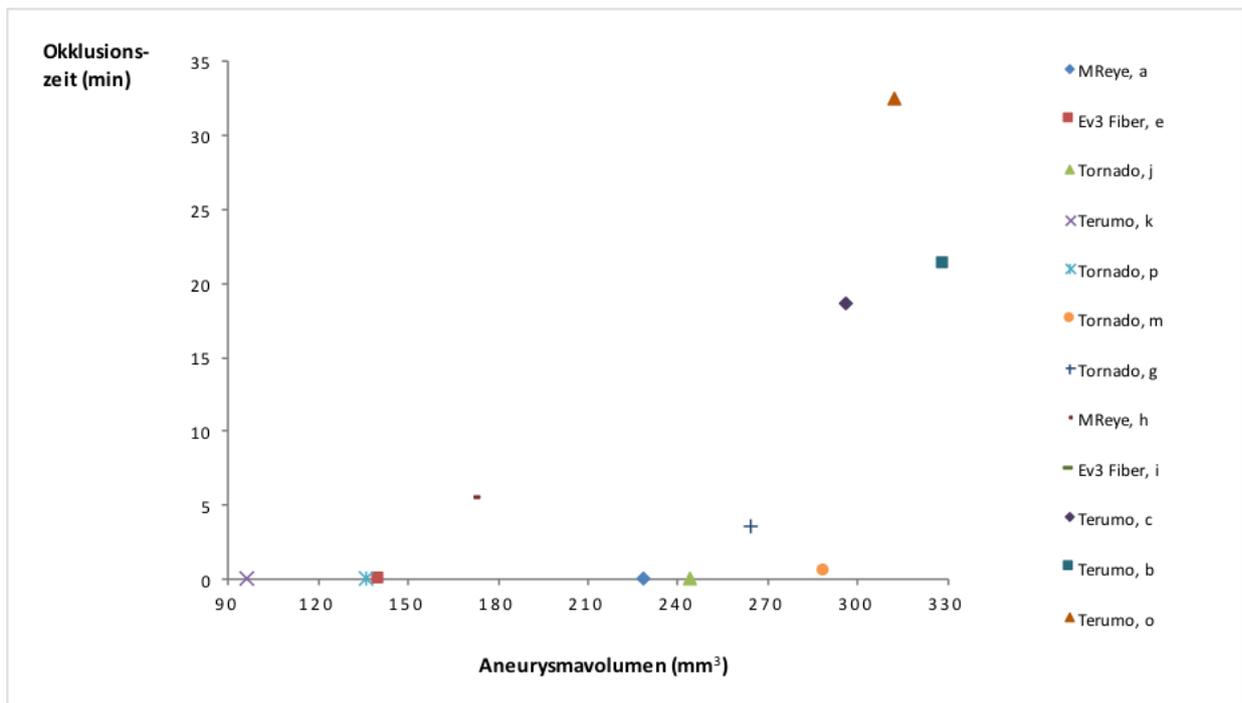


Abbildung 40: Okklusionszeit in Abhängigkeit vom Aneurysmavolumen [min]. Ev3 Fiber, Ev3 Fiber Concerto Detachable Coil; MReye, Cook MReye Embolization Coil; Terumo, Terumo Azur Peripheral HydroCoil; Tornado, Cook Tornado Embolization Microcoil.

3.5.2 Die Aneurysmahalsweite

In den Aneurysmen zeigte sich eine Korrelation der Okklusionsgeschwindigkeit mit der Halsweite (Neck) der sakkulären Aneurysmen. Unterschritt die Weite einen Wert von 5,8 mm okkludierten die Aneurysmen bereits vor der ersten Kontrastmittelgabe. Eine breite Streuung der Okklusionsgeschwindigkeiten wurde bei einer Halsweite von 5,8 – 6,2 mm beobachtet, während ab Werten von > 6,2 mm Geschwindigkeiten um 23,48 mm³/min vorlagen (Abbildung 41).

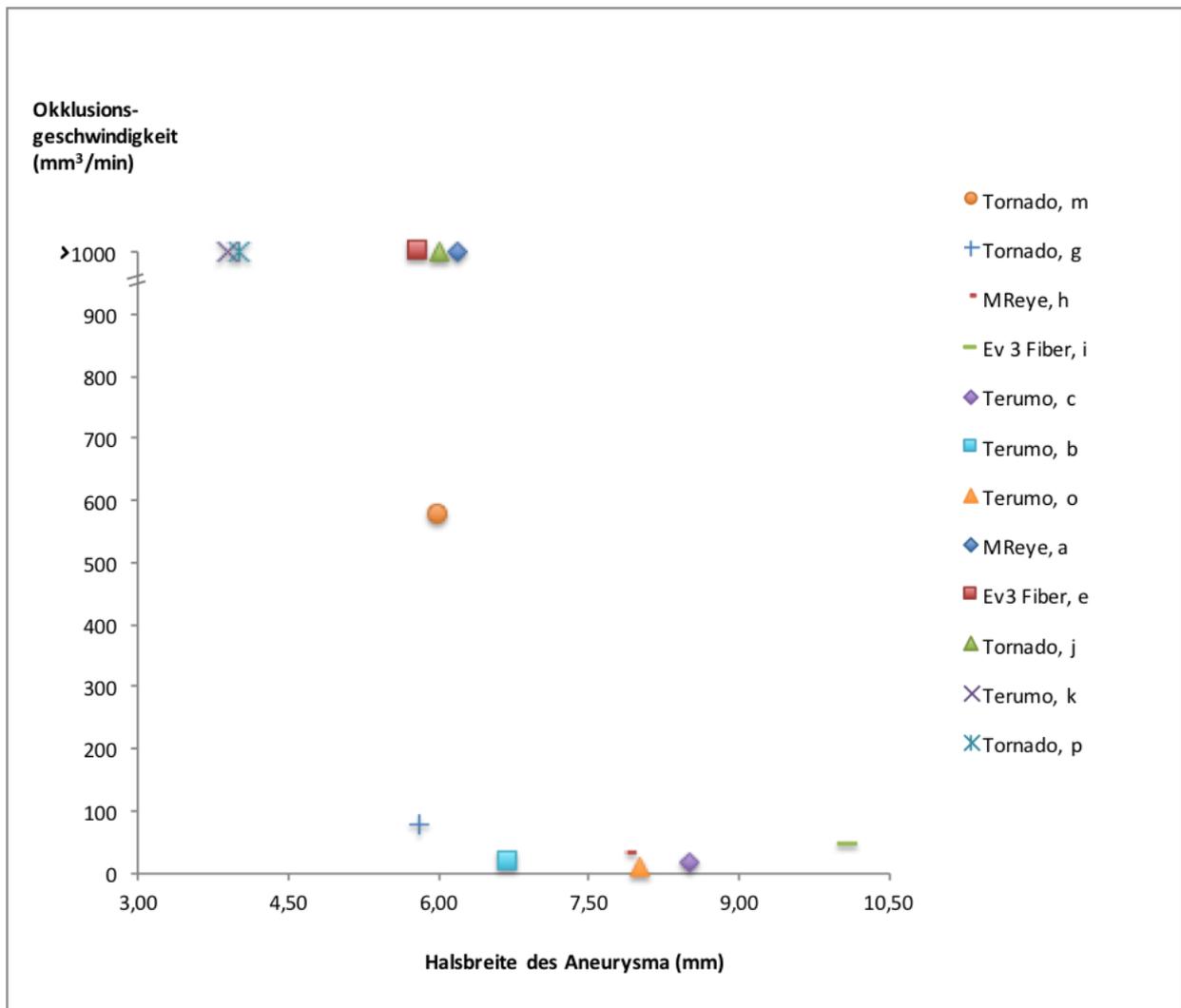


Abbildung 41: (V/t), Okklusionsgeschwindigkeiten in Abhängigkeit der Halsbreite der Aneurysmen [mm³/min]. Ev3 Fiber, Ev3 Fiber Concerto Detachable Coil; MReye, Cook MReye Embolization Coil; Terumo, Terumo Azur Peripheral HydroCoil; Tornado, Cook Tornado Embolization Microcoil.

3.5.3 Der Aneurysmafundus

Bezüglich des Maximaldurchmessers der Ausbuchtungen (Dome) zeigten sich ähnliche Tendenzen wie bei der Halsweite. Aneurysmen mit Maximaldurchmessern $\leq 7,1$ mm okkludierten vor der ersten DSA-Aufnahme, Aneurysmen mit Domeweiten von $\geq 8,8$ mm wiesen Okklusionsgeschwindigkeiten $\leq 15,35$ mm³/min auf (Abbildung 42).

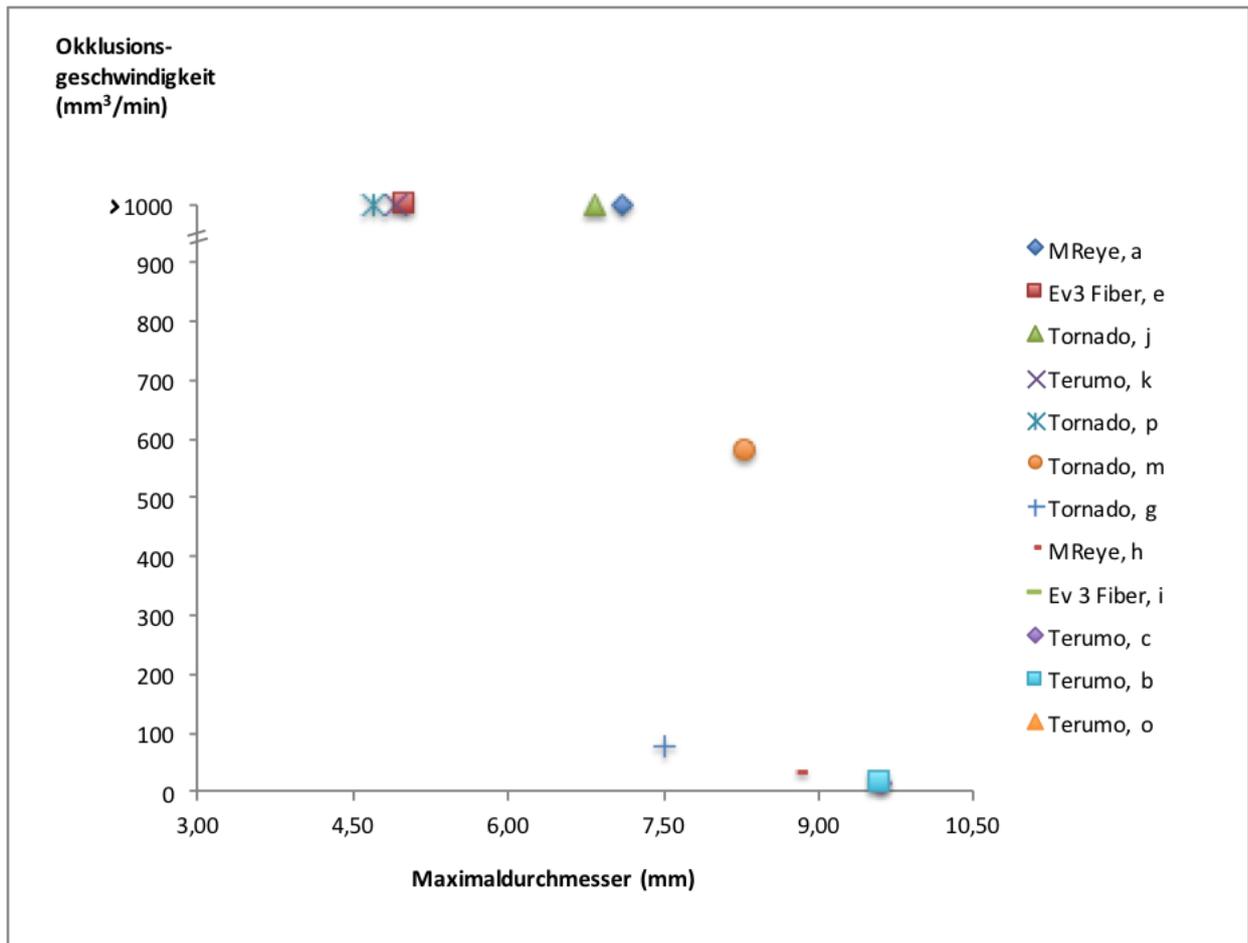


Abbildung 42: (V/t), Okklusionsgeschwindigkeiten in Abhängigkeit des Maximaldurchmessers der Aussackungen [mm³/min]. Ev3 Fiber, Ev3 Fiber Concerto Detachable Coil; MReye, Cook MReye Embolization Coil; Terumo, Terumo Azur Peripheral HydroCoil; Tornado, Cook Tornado Embolization Microcoil.

3.5.4 Die Dome-to-Neck Ratio

Bei Verknüpfung der beiden Parameter Halsweite und Maximaldurchmesser zum Verhältnis Dome-to-Neck imponierten hohe Okklusionsgeschwindigkeiten bei Werten $\leq 0,86$, niedrige Geschwindigkeiten bei einer Dome-to-Neck-Ratio $\geq 1,5$. Eine weite Streuung der Okklusionsgeschwindigkeiten wurde zwischen beiden Werten verzeichnet (Abbildung 43).

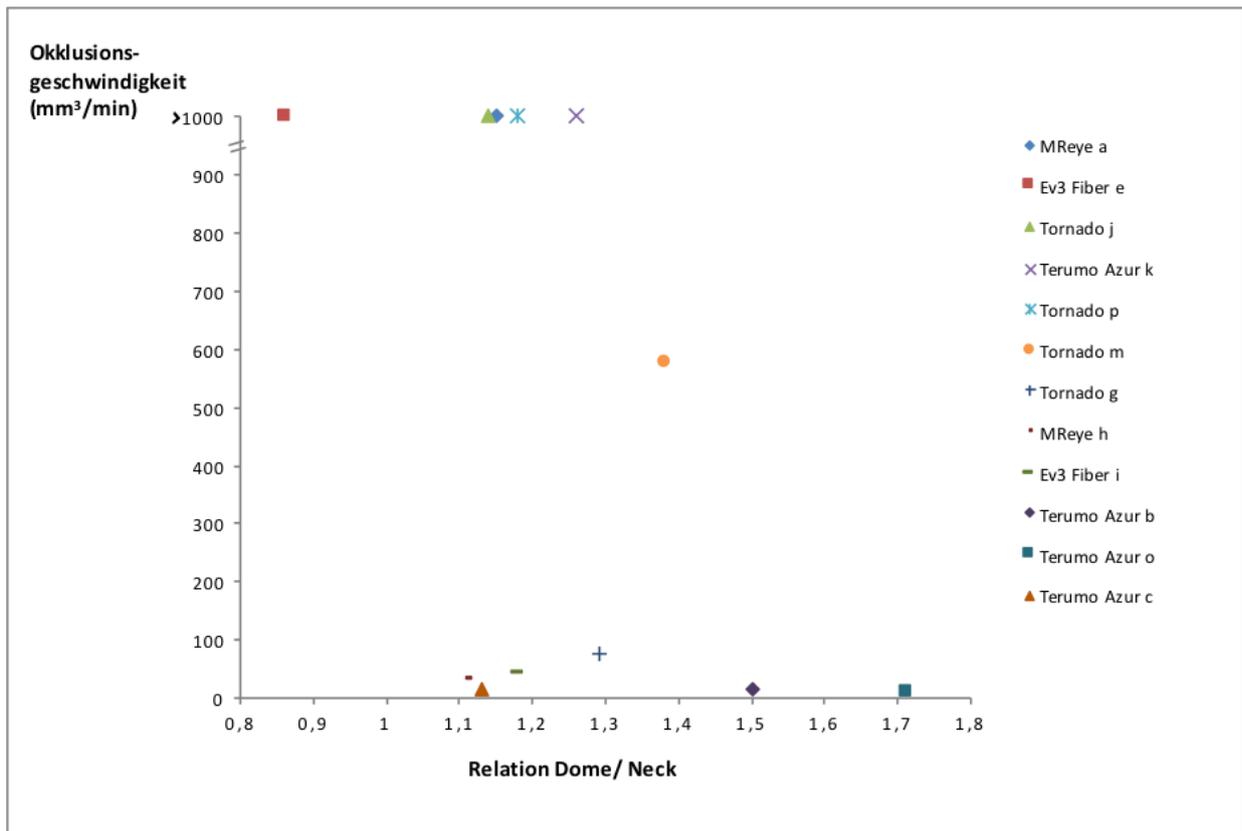


Abbildung 43: (V/t), Okklusionsgeschwindigkeiten in Abhängigkeit der Relation Dome/Neck. Ev3 Fiber, Ev3 Fiber Concerto Detachable Coil; MReye, Cook MReye Embolization Coil; Terumo, Terumo Azur Peripheral HydroCoil; Tornado, Cook Tornado E

3.6 Okklusion embolisierter Aneurysmen: Einflussfaktor Gefäßcoil

3.6.1 Der Coiltyp

Beim Vergleich der nicht aus den Aneurysmen migrierten Gefäßcoils zeigten die Okklusionsgeschwindigkeiten der mit MReye, Terumo und Ev3 Fiber gewickelten Aneurysmen keine deutlichen Unterschiede.

Die Okklusionsgeschwindigkeiten der mit Terumo Coils versorgten Aneurysmen lagen mit Ausnahme eines Aneurysmas, welches bereits vor der ersten Zeitmessung okkludiert, zwischen 9,63 und 15,96 mm³/min. Das mit MReye Coils embolisierte Aneurysma, welches nicht schon vor Messbeginn keine Füllung zeigte, okkludiert mit einer Geschwindigkeit um 31,79 mm³/min. Das Aneurysma mit Ev3 Fiber Coils okkludiert mit 44,68 mm³/min, eine Aussackung bereits vor der ersten Zeitmessung. Dagegen lagen die Okklusionsgeschwindigkeiten der mit Tornado Coils versehenen Aneurysmen bei 75,86 mm³/min und 576 mm³/min, während zwei Aneurysmen mit Tornado Coils bereits vor Beginn der Messungen vom Blutfluss ausgeschlossen war (Abbildung 44).

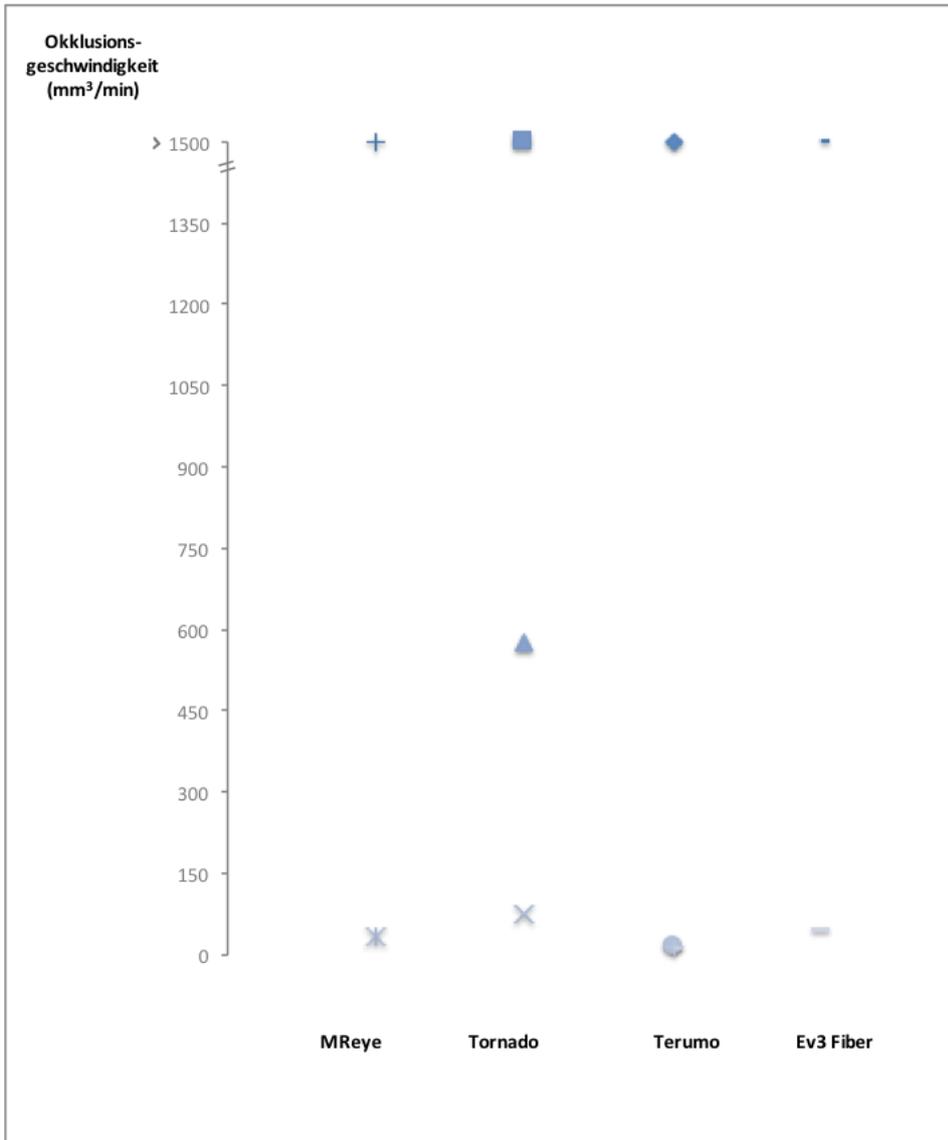


Abbildung 44: (V/t) , Okklusionsgeschwindigkeiten Okklusionszeit in Abhängigkeit der Coilart $[mm^3/min]$. Ev3 Fiber, Ev3 Fiber Concerto Detachable Coil; MReye, Cook MReye Embolization Coil; Terumo, Terumo Azur Peripheral HydroCoil; Tornado, Cook Tornado Embolization Microcoil.

3.6.2 Die Coilmorphologie

Die Sekundärstruktur der Coils zeigte bezüglich der Okklusionsgeschwindigkeit keine klaren Tendenzen. Eines von sechs (17%) helikal und vier von sechs (67%) angeordneten Gefäßcoils okkludierten bereits vor der ersten DSA-Aufnahme. Die übrigen Coils mit helikaler Konformation wurden vom Blutfluss mit einer Geschwindigkeit von durchschnittlich 139 mm^3/min abgetrennt, die Embolisationsspulen von ungeordneter Struktur mit durchschnittlich 38 mm^3/min (Abbildung 45).

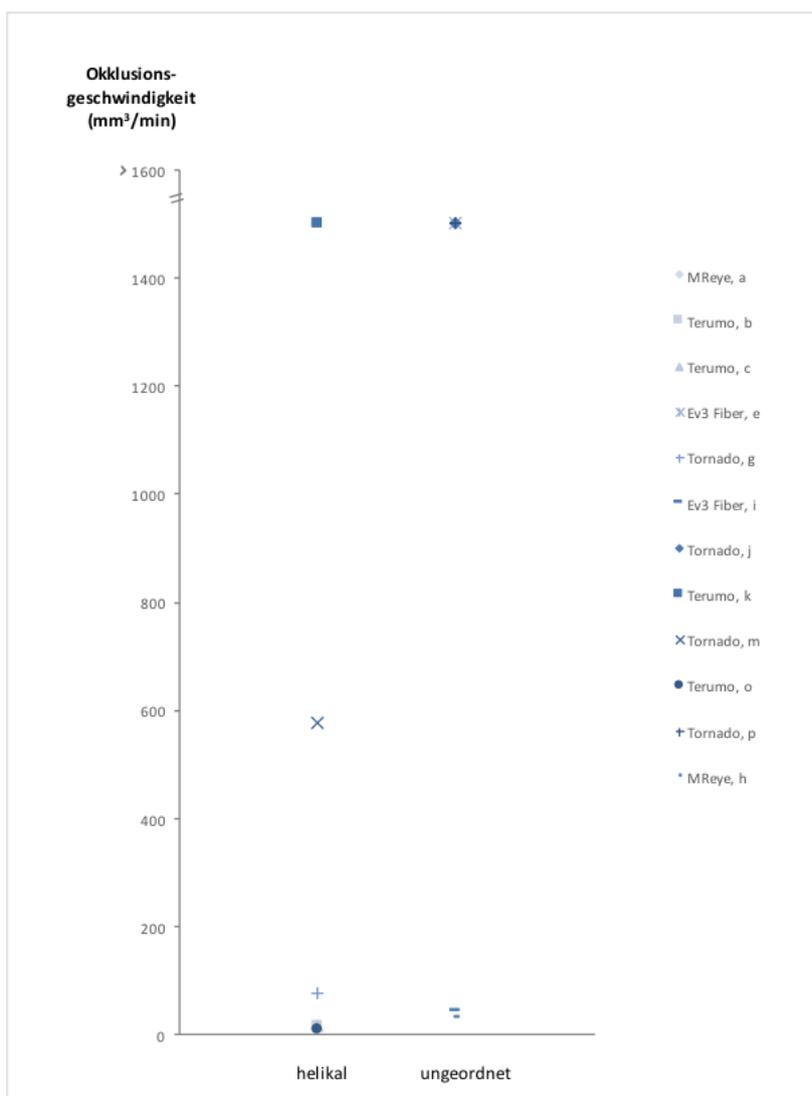


Abbildung 45: (V/t), Okklusionsgeschwindigkeiten Okklusionszeit in Abhängigkeit der Coilmorphologie [mm^3/min]. Ev3 Fiber, Ev3 Fiber Concerto Detachable Coil; MReye, Cook MReye Embolization Coil; Terumo, Terumo Azur Peripheral HydroCoil; Tornado, Cook Tornado Embolization Microcoil.

4. Diskussion

Ende des 20. Jahrhunderts als Therapie für intrakranielle Aneurysmen entwickelt, überzeugen Gefäßcoils mittlerweile bei der Behandlung einer Vielzahl verschiedenster Krankheitsbilder. Die rasche Ausweitung der Indikationsgebiete und die rasante Weiterentwicklung der Coil Technologie erfordern fortlaufende Untersuchungen bezüglich der Vorgänge nach Embolisation. Gewonnene Erkenntnisse lassen krankheitsbedingte und behandlungsassoziierte Risiken zuverlässig gegeneinander abwägen.

Das jährliche Rupturrisiko intrakranieller Aneurysmen liegt je nach Studiendesign zwischen "nahe Null" bis 6,5%, die 30-Tages-Letalität und die neurologische und/oder kognitive 1-Jahres-Morbidität nach endovaskulärem Coiling bei jeweils 2,0% und 6,4% [91-99]. Bei der Abwägung des potentiellen Gewinns an Lebenszeit und -qualität durch Embolisation gegen das Risiko eines ungünstigen Therapieverlaufs müssen die Prädiktoren eines ungünstigen Spontanverlaufs unbehandelter Aneurysmen und die Prädiktoren eines erhöhten Behandlungsrisikos berücksichtigt werden. Neben den persönlichen Risiken der Patienten zählen dazu: Lokalisation und Geometrie der Aneurysmen sowie die mechanischen und thrombogenen Eigenschaften der entsprechenden Gefäßcoils.

4.1 Morphologie der HydroCoils in wässriger Lösung

HydroCoils von Terumo Interventional Systems unterscheiden sich von herkömmlichen Embolisationsspulen durch eine zusätzliche Hydrogelbeschichtung. Dieses poröse Netzwerk aus Polyacrylamid und Natriumacrylatpolymeren vermag Wassermoleküle zu absorbieren, zu binden und zu deabsorbieren. Das laut Hersteller nach 20 minütigem Blutkontakt auf ein fünffaches expandierte Hydrogelvolumen bedingt eine stabile mechanische Okklusion der Aneurysmen [86]. Zudem erhöht die vergrößerte Hydrogeloberfläche die gerinnungsfördernde Wirkung des biologisch inerten Materials Hydrogel und die Unterstützung der Gewebeproliferation im Rahmen des Heilungsprozesses [85, 87, 88].

Fundierte Kenntnisse des Quellverhaltens der HydroCoils sind essenziell für eine sichere Applikation der HydroCoils und einen positiven Heilungsverlauf.

Bereits vor Intervention muss die Hydratation der HydroCoils in Lösungen bestimmter pH-Werte und Osmolarität innerhalb einer definierten Zeitgrenze erfolgen, um eine übermäßige Expansion der Hydrogelbeschichtung in der Einführschleuse beziehungsweise im Katheter zu verhindern. Eine erschwerte und ungenaue Freisetzung der HydroCoils und eine Obstruktion des Katheters wären die Folge. Die Bedeutung der Hydratation vor der Applikation liegt primär im Aufweichen des starren Hydrogels, sodass sich die helikale Sekundärstruktur des zunächst starren HydroCoils nach erfolgreicher Applikation sofort entfalten kann. In vorliegender der Arbeit konnte diese Konformationsänderung bereits nach wenigen Sekunden Hydratation in allen Lösungen unabhängig ihrer Zusammensetzung beobachtet werden, wobei die Expansion des Hydrogels bei Kontakt mit benachbarten Coilsschlingen beeinträchtigt wurde. Dieser Stillstand wurde auch in-vivo bei Kontakt der Coilsschlingen mit der Aneurysmawand oder anderen Coilsschlingen bemerkt [100, 101].

Bei mangelhafter Expansion des Hydrogelmantels im Gefäß wird die gerinnungsfördernde Wirkung des Hydrogels reduziert. Um immerhin eine optimale mechanische Okklusion zu erreichen ist die Applikation weiterer Coils notwendig. Anderenfalls bedingt die niedrige Packungsdichte hohe Rezidivraten [102]. Weitere Eingriffe werden erforderlich, welche die Patienten erneut belasten und dem Gesundheitssystem zusätzliche Kosten verursachen. Das Quellverhalten der HydroCoils im Blutmilieu konnte auf Grund technischer Einschränkungen nicht untersucht werden.

Eine Gefährdung des Heilungserfolgs besteht auch durch Infusionen, die in der Nähe kürzlich applizierter HydroCoils erfolgen. Ehe diese durch Thrombozytenanlagerung und vollständige fibrovaskuläre Heilung vom Blutkreislauf vollständig abgetrennt sind, könnten temporäre Veränderungen des Blutmilieus eine Änderung der Hydrogeldicke bewirken. Gupta et al. beschrieben eine Reversibilität der Volumenänderung in Abhängigkeit vom pH-Wert der Quelllösung innerhalb weniger Minuten. Dabei wurde erfolgte die Volumenabnahme wesentlich schneller als Volumenzunahme des Hydrogels [103]. Eine Rekanalisierung embolisierter Gefäße, die Protrusion von Coilsschlingen oder die Migration des gesamten Coils in das Gefäßsystem mit möglicherweise fatalen Komplikationen könnten die Folge sein. In der Literatur findet sich unter anderem ein Territorialinfarkt als Konsequenz migrierter Coilsschlingen, die bei Subarachnoidalblutung zur Embolisation eines kleinen Aneurysmas eingesetzt wurden [104].

In wenigen Fällen wurde von transmuraler Coilmigration ins umliegende Gewebe berichtet. So von endovaskulären Coils, die innerhalb von Wochen/ Monaten von den behandelten Pseudoaneurysmen der Arteria splenica/ gastroduodenalis in das Magenlumen migrierten und symptomatische Ulzera verursachten [105-107]. Über die Auswirkungen von Körperflüssigkeiten wie Magensäure auf die HydroCoils, und den weiteren Migrationsverlauf der Coils, sowie über die etwaige Folgen für die Patienten lässt sich nur mutmaßen.

4.1.1 Einflussfaktor pH-Wert

In den vorliegenden Untersuchungen zeigte sich eine Abhängigkeit der Absorptionsgeschwindigkeit und -fähigkeit der Hydrogelbeschichtung der HydroCoils vom pH-Wert. Bei pH 4 konnte keine Expansion des Hydrogels beobachtet werden. Von pH 4 bis pH 7 stiegen Absorptionsfähigkeit und -geschwindigkeit der Hydrogelbeschichtung. Hinsichtlich der Quellgeschwindigkeit, nicht aber der endgültigen Wanddicke unterschieden sich die Hydrogelbeschichtungen bei den pH-Werten 7 und 9.

Ähnliche Tendenzen konnten Gupta und Shivakumar an einem superporösen Hydrogelverbund aus Methacrylsäure und Acrylamid feststellen. Im sauren Milieu beobachteten sie bei ansteigenden pH-Werten bis pH 3 nach fünf stündigen Quellens bei 37°C einen Anstieg des Quellverhältnis des Hydrogels Q ($Q=(M_h-M_t)/M_t$ mit M_t : Masse im trockenen Zustand und M_h : Masse im hydratisierten Zustand) um Faktor 11 [103].

Bao et al. untersuchten ein hochabsorbierendes Hydrogel bestehend aus einer Kopolymerisation aus Acrylsäure/Acrylamid/2-Acrylamido-2-methyl-1-propansulfonsäure auf Natriumcarboxymethylcellulose und Montmorillonit bei Raumtemperatur und berichteten von einer Abnahme der Absorptionsfähigkeit bei pH-Werten unter pH 5. Sie erklärten dies mit der Protonierung der meisten Carboxylat- und Sulfonatgruppen im sauren Milieu. Diese führt sowohl zu verstärkten Wasserstoff-Brückenbindungen zwischen den Gruppen als auch zu einer verminderten elektrostatischen Abstoßung und bedingt somit eine Verdichtung des Hydrogelnetzwerks mit verminderter Absorptionsfähigkeit. Bei Erhöhung des pH-Werts nimmt dagegen die Ionisierung der Carboxylat- und Sulfonatgruppen und die elektrostatische Abstoßung zu während die Wasserstoff-Brückenbindungen abnehmen, woraus eine zunehmende Hydrogeldicke resultiert. Bao et al. führen die Abnahme der Absorptionfähigkeit von Wassermolekülen unter basischen Bedingungen ab einem pH-Wert von 9 auf eine Verdichtung des Hydrogelnetzwerks zurück. Der

Überschuss gelöster Kationen schirmt die ionisierten Carboxylat- und Sulfonatgruppen voneinander ab und wirkt einer effektiven Abstoßung der Anionen entgegen [108].

Die maximal erreichbare Absorptionsfähigkeit wurde in der vorliegenden Arbeit zwischen pH 7 und 9 beobachtet, von Bao et al. bei pH-Werten um 6 und von Gupta et al. im pH-Bereich zwischen 6,2 und 7 [103, 108]. Die Abweichungen zwischen den ermittelten und den in der Literatur beschriebenen Ergebnisse wird auf die unterschiedliche Zusammensetzung der Hydrogele zurückgeführt.

4.1.2 Einflussfaktoren Osmolarität und Ionenstärke

Die Osmolarität, die Menge osmotisch aktiver Teilchen pro Volumeneinheit, als weiterer Einflussfaktor auf das Quellverhalten der Hydrogelbeschichtung wurde beim Vergleich der Hydrogelbeschichtungen vermutet. Eine Aussage über die quantitative Auswirkung der Osmolarität auf die Expansion des Hydrogels konnte aufgrund des variierenden pH-Werts und möglicher weiterer Einflussfaktoren allerdings nicht getroffen werden.

Keinen Einfluss der Osmolarität, sondern der Ionenstärke, also der elektrischen Feldstärke aller gelöster Ionen auf die Quellkapazität von Hydrogelen beobachteten Y. Zhao et al. und Y. Bao et al.. Mit zunehmender Ionenstärke der Quelllösungen verzeichneten sie eine abnehmende Wasserabsorption der Hydrogele. Bei hoher Ionenstärke, maßgeblich der Kationen der Quelllösungen nimmt der osmotische Druck zwischen dem Hydrogelnetzwerk und der Salzlösung ab. Durch die ladungsabschirmende Wirkung von, ins Hydrogelnetzwerk eingedrungenen Kationen sinkt zudem die elektrostatische Abstoßung zwischen den Anionen des Hydrogels. Die Absorption von Wasser nimmt ab [108, 109].

Dies zeigte auch in vorliegender Arbeit die geringe Expansion des Hydrogelmantels in NaCl bei pH 7 und 308 mOsm/l im Vergleich mit der Absorptionsfähigkeit in der Pufferlösung aus Acetat und Borat mit pH 7 und 300mOsm/l.

Gupta et al. berichteten von einem Effekt der Ionenstärke auf die Quellkapazität von Hydrogelen ab einem Wert von 0,001M [103].

4.1.3 Stärke, Acetate und weitere Einflussfaktoren

Dass neben den Größen pH-Wert und Osmolarität der Quelllösungen weitere Faktoren die Absorptionsfähigkeit der Hydrogele beeinflussen, lässt die geringe Expansion der Hydrogelbeschichtung in destilliertem Wasser bei sonst optimalen Bedingungen pH-Wert von 6, Osmolarität von 0 mOsm/l und Ionenstärke von 0 mol/l annehmen.

Die hohe Absorption des Hydrogels in Volulyte (pH 5,8; Osmolarität 287mOsm/l) lässt eine Einlagerung von Molekülen der Poly-(O-2-hydroxyethyl)-stärke (110-150 kDa) in das mikroporöse Hydrogelnetzwerk vermuten, deren onkotischer Druck dem osmotischen Druck der Quelllösungen entgegenwirkt. Auch die Acetate in Volulyte und Jonosteril mögen einen gewissen Effekt auf das Quellverhalten der Hydrogele ausüben.

Die partielle Ablösung des Hydrogels vom HydroCoil in NaCl-Lösung nach 23 Stunden lässt sich nicht erklären. Die Wanddicke der Hydrogelbeschichtung in NaCl lag deutlich unter der maximal erreichten Hydrogelstärke in Volulyte.

Diese Beobachtung könnte ein Risiko für Rekanalisation der Gefäße und Embolien darstellen. Weitere Untersuchungen erscheinen angebracht.

4.2 Komplikation: Coilmigration und –protrusion

Interventionsbedingte Komplikationen bei endovaskulärer Embolisationstherapie mittels Gefäßcoils lassen sich durch Kenntnisse des Verhaltens der applizierten Embolisationsspulen im Blutkreislauf reduzieren. Gerade bei Protrusion einzelner Coilschlingen und Migration der kompletten Embolisationsspulen drohen dem Patienten neben der Gefährdung des Therapieerfolgs und der Notwendigkeit weiterer Eingriffe gefährliche Konsequenzen.

Im Falle von Protrusion bilden Coilschlingen, die aus Aneurysmen ins Gefäßlumen reichen, einen thrombogenen Herd, welcher das Gefäß in Höhe des Aneurysmas selbst oder als gelöster Embolus die distalen Gefäße zu okkludieren vermag. Gleiches gilt für migrierte Gefäßcoils, die sich vom Applikationsort entfernt haben.

So berichteten Phatouros et al. von einem Patienten, der 15 Minuten nach endovaskulärer Embolisation eines Aneurysmas der Arteria hypophysialis superior auf Grund migrierter Coils in die Arteriae cerebri media et anterior fokale neurologische Ausfälle zeigte und im Verlauf einen ausgeprägten Mediainfarkt erlitt [110]. Eine Migration aller neun applizierter Coils in einen Ast der rechten Arteria pulmonalis mussten Yamasaki et al. nach der Embolisation gigantischer, in die linke Vena iliaca interna drainierende Rektumvarizen beobachten. Der Patient mit Leberzirrhose Stadium Child B und fortgeschrittenem hepatozellulärem Karzinom litt bereits während der Extubation an paroxysmalen Hustenanfällen, Dyspnoe und Schüttelfrost [111]. Lungenembolien infolge Coilmigration traten auch nach Embolisationstherapie von erektiler Dysfunktion und Embolisation der Vena spermatica bei Varikozelen auf [112, 113].

Seit der Einführung der endovaskulären Behandlung intrakranieller Aneurysmen liegen die Migrations- und Protrusionsraten bei 2-6% [39, 54]. Ähnliche Zahlen bezüglich der Migration finden sich bei der Embolisation von pulmonalen arteriovenösen Fisteln mit 2-4% [55, 114]. Coilmigration während der Okklusion persistierender Ductus Botalli verzeichnete Patel et al. in einer Langzeitstudie mit 149 Patienten bei 4% der Fälle [115].

4.2.1 Coilprotrusion: Einfluss- und Risikofaktoren

In vorliegender Arbeit wurden Protrusionen von Coilschlingen oder -enden aus Aneurysmen in den Hauptkanal bereits während Coilapplikation bei vier Coils beobachtet, bei einem von sechs MReye Coils (17%) und bei drei von fünf (60%) HydroCoils. Davon nahm ein HydroCoil während des Versuchs nachträglich eine helikale Sekundärstruktur innerhalb des embolisierten Aneurysmas ein, während das protrusionierte MReye Coil vollständig entlang des Trägerkanals migrierte.

Das Hineinragen der starren, Hydrogel beschichteten Coilenden in den Hauptkanal beruhte auf der mangelnden Hydratation vor Applikation und demonstriert die Bedeutung einer ausreichenden Hydratisierung vor dem Eingriff. Der Prolaps des MReye Coils resultierte aus einem ungünstigen Verhältnis von Sekundärdurchmesser Coil zum Aneurysmadurchmesser. Eine exakte Anpassung der Coilmaße an die Geometrie der zu embolisierenden Gefäße mit Hilfe präinterventioneller Bildgebung wie Angiographie oder intraarterieller DSA ist unverzichtbar. Eine Protrusion von Coilschlingen nach der Behandlung wurde nicht beobachtet.

Im Rahmen des HELPS Trial, einer randomisierten, kontrollierten Studie, welche die Embolisation von 499 zerebralen Aneurysmen zwischen 2004 und 2007 untersuchte, wurde während der Behandlung in 6% der Fälle eine Migration von HydroCoils festgestellt, in 4% eine Ausschwemmung von Platincoils, allerdings ohne signifikantem Unterschied zwischen beiden Verschlussmaterialien. [116].

4.2.2 Coilmigration: Einfluss- und Risikofaktoren

Bei der Analyse des Migrationsverhaltens erwiesen sich Material, Morphologie und Position der Gefäßcoils sowie der Applikationsort als relevante Einflussfaktoren.

4.2.2.1 Das Gefäßcoil

Aus dem Aneurysma geschwemmt wurden drei von sechs (50%) verwendeten Ev3 Fiber Concerto Detachable Coils und zwei von sechs (33%) Cook MR eye Embolization Coils. Während die Cook MR eye Embolization Coils aus der Nickel-Chrom-Superlegierung Inconel hergestellt werden, die über eine hohe Radialkraft verfügt, bestehen die gefaserten Ev3 Fiber Concerto Detachable Coils aus weichen Platinmikrodrähten [75, 79]. Die in den einzelnen DSA-Sequenzen beobachteten morphologischen Änderungen der ausgeschwemmten Coils bestätigen die Ergebnisse einer retrospektiven Analyse von Kawanabe et al., denen zufolge insbesondere die weichen Coils durch den Blutdruck komprimiert werden und zu migrieren drohen [117].

In vorliegender Arbeit ordneten sich vier der fünf ausgeschwemmten Coils bei Applikation helikal an, ein Coil fand sich in ungeordnetem Zustand. Die ungeordnete Morphologie der Coils scheint einer Migration entgegen zu wirken, indem sich die einzelne Coilschlingen der oft komplexen Aneurysmageometrie anpassen und sich diffus in der Aneurysmawand verkanten.

Bei der Untersuchung der nach Freisetzung eingenommenen Sekundärstruktur in Aneurysmen wurden Länge und Fabrikat der Coils als die wichtigsten Einflussfaktoren eruiert.

Je länger die untersuchten Coils waren, desto seltener bildeten sie eine helikale Sekundärstruktur aus. Coils ≥ 10 cm Länge nahmen ausnahmslos und unabhängig vom Coilfabrikat eine ungeordnete Form und alle Coils < 5 cm Länge eine helikale Struktur an. Dazu lagen bei einer Länge von ≥ 5 cm und < 10 cm 50% der Cook MR eye Embolization Coils, 100% der Ev3 Fiber Concerto Detachable Coils, aber keiner der zwei verwendeten Cook Tornado Embolization Microcoils im Aneurysma helikal vor.

Auf Grund der obigen Versuchsergebnisse bieten sich Embolisierungsspulen mit einer Länge über 10 cm als initiale „Framing-Coils“ an. Im ungeordneten Zustand passen sich die Schlingen der langen Coils optimal der oft komplexen Aneurysmageometrie an und bilden einen stabilen

dreidimensionalen Rahmen für kürzere Embolisationsspulen, die als sogenannte Filling-Coils die Aneurysmen mit der helikalen Raumstruktur ausfüllen.

Ein Zusammenhang zwischen Coilmorphologie und den Durchmesser- und Volumenverhältnissen Coil/Aneurysma konnte interessanterweise nicht beobachtet werden (Anhang: Abbildung 46).

Ein direkter Zusammenhang zwischen Protrusion und Migration der Embolisationsspulen ließ sich nicht endgültig klären, scheint jedoch wahrscheinlich. Die, in den Hauptkanal ragenden Coilenden der HydroCoils verkeilten sich vermutlich in demselben und sistierten so in den Aneurysmen. Von den vier prolapierten Gefäßcoils wurde während des Versuchs allein das Cook MReye Embolization Coil herausgelöst, welches im Gegensatz zu den HydroCoils mit einer kompletten Coilschlinge aus dem Aneurysma in den Hauptkanal ragte.

Dagegen konstatieren Dinc et al., dass ein oder zwei prolapierte Coilschlingen keine negativen Auswirkungen haben und empfehlen eine Sanierung nur bei Pulsation des vorgefallenen Coilabschnitte im Blutfluss [118]. Kung et al. raten zu einer Bergung des prolapierten Gefäßcoils nur bei ausgeprägter Protrusion [119]. Dies kann mittels einer GooseNeck Mikroschlinge oder einer Fremdkörper-Fangschlinge erfolgen [120, 121]. Diese werden über einen Katheter endovaskulär in entsprechendes Gefäß vorgeschoben, um den migrierten Coil gelegt und bei zugezogener Schlinge mit dem Katheter entfernt [122]. Die mikrochirurgische Entfernung migrierter Coils ist mit hohen Risiken verbunden [110]. Bei geringradigem Prolaps präferieren Kung et al. eine Heparinbehandlung über einen Zeitraum von 24 – 48 Stunden durch, gefolgt von einer sechsmonatigen Prophylaxe mit Thrombozytenaggregationshemmern. Im Zuge der Heilung soll das prolapierte Coilende durch Reendothelialisierung in die neugebildete Gefäßwand integriert werden [119, 123].

Unbestritten stellen protrusionierte Embolisationsspulen auf längere Zeit ein Risiko für Migration dar. Wünschenswert wären weitere Untersuchungen, um die lokale Auswirkungen protrusionierter Coils wie Thromben- und Emboliebildung sowie das Risiko einer postoperativen Ausschwemmung zu überprüfen.

4.2.2.2 Der Applikationsort

Im Kreislaufmodell mit Aneurysmen lag bei allen migrierten Coils die Dome-Neck-Ratio, das Verhältnis des maximalen Durchmessers zu Aneurysmaöffnung, ≤ 1 . Daher empfiehlt sich bei der endovaskulären Versorgung von Aneurysmen mit niedrigen Dome-to-Neck Verhältnissen ein Stent-unterstützte Embolisation. Vor weite Aneurysmaöffnungen werden flexible Koronarstents positioniert, die während und nach Applikation der Coils die Ausschwemmung derselben verhindern. Ist dies nicht durchführbar, sollte eine mikrochirurgische Behandlung mittels Clipping erwogen werden.

Ein direkter Zusammenhang zur Weite der Aneurysmaöffnung (Neck) konnte nicht gezeigt werden, findet sich aber zahlreich in einschlägiger Literatur. Bavinzski et al. und Zubillaga et al. zufolge bedingen weite Aneurysmaöffnungen durch die besonders große Kontaktfläche von Coil und Blutdruck beziehungsweise -strömung eine Kompression der Gefäßcoils durch den arteriellen Blutdruck [124, 125]. Eine niedrige Packungsdichte von unter 25%, die in vorliegender Arbeit nur in einem Aneurysma erreicht wurde, begünstigt die Verdichtung mit konsekutiv drohender Migration zusätzlich [117].

Während sich die Embolisationsspulen aus den Aneurysmamodellen erst etwa 3 min und 35 min nach Applikation lösten, migrierte das Ev3 Fiber Concerto Detachable Coil bereits unmittelbar nach Freisetzung aus dem Verbindungskanal.

Grund hierfür waren neben der helikalen Konformation des Coils das niedrige Verhältnis zwischen Sekundärdurchmesser des Coils und Durchmesser des Verbindungskanals von 0,5.

In vivo droht die Ausschwemmung der Coils aus intrakraniellen Aneurysmen vor allem während des Eingriffs [126]. Besondere Vorsicht sind bei Freisetzung des ersten und des letzten Coils geboten und bei Embolisation anatomisch diffiziler Gefäße.

Zoarski et al. berichteten von einem Prolaps des zuletzt applizierten Coils aus der Aneurysmaöffnung unmittelbar nach dessen Freisetzung bei der Embolisation eines Aneurysmas der Arteria basilaris [121]. Bei therapeutischer Okklusion eines Gefäßes wie der A. renalis im Rahmen einer ipsilateralen Nephrektomie, besteht die Gefahr einer Migration in die Aorta abdominalis oder in die kontralaterale Arteria renalis wenn die Freisetzung der Gefäßspulen zu nah am Gefäßursprung erfolgt [127]. Auch bei der Platzierung des ersten Coils in sehr kleine Aneurysmen mussten Migrationen beobachtet werden, ebenso wie im Rahmen Ballon-assistierter Embolisation nach Deflation des Ballons, welcher, temporär im Trägergefäß vor

besonders weiten Aneurysmaöffnungen inflatiert, eine Dislokation der Embolisierungsspulen verhindern soll [128-130].

4.3 Therapeutischer Erfolg: Okklusion embolisierter Aneurysmen

Der Erfolg einer endovaskulären Therapie mittels Gefäßcoils basiert auf einer raschen und permanenten Okklusion eines Gefäßes oder einer Gefäßanomalie. Eine Abtrennung vom Blutkreislauf, also eine Änderung der Strömungsverhältnisse bewirken primär die Gefäßcoils selbst, darauffolgend Thrombozytenanlagerungen, nach wenigen Monaten fibröses Bindegewebe und nach mehr als einem Jahr eine, über der ehemaligen Aneurysmaöffnung gebildete Neointima.

4.3.1 Einflussfaktor Applikationsort

4.3.1.1 Die geometrische Relation der Aneurysmen zum Trägergefäß

Im eigens konstruierten Kreislaufmodell bestanden zu den definierten Zeitpunkten trotz unterschiedlicher geometrischer Relationen der Aneurysmen innerhalb der Ausbuchtungen vergleichbare Strömungsverhältnisse.

Wie Gobin et al. bei Untersuchungen der Hämodynamik in einem lateralen Aneurysma sacciformis aus Silikon beobachtet werden konnten, strömte die wässrige Glycerollösung bei pulsatiler Perfusion während der Systole entlang der flussabwärts gerichteten Aneurysmawand ein und breitete sich als zentral rotierender Wirbel im Aneurysma aus [131]. Steiger et al. weiteten die hämodynamischen Studien auf sakkuläre Aneurysmen an Bifurkationen aus. Farbinjektionen und Strömungsdoppelbrechung zeigten: prallt der zentrale Flüssigkeitsstrom des afferenten Gefäßes exzentrisch auf die Aneurysmaöffnung, strömt dieser auf der Seite des dominanten Abflusses entlang der Aneurysmawand und endet in einem rotierenden Wirbel [132].

In vorliegender Arbeit konnte gezeigt werden, dass der Blutfluss im Modell mit pulsatiler Blutperfusion, unabhängig von der Aneurysmageometrie und der eingebrachten Embolisationsspulen in der Aneurysmakuppe zu stagnieren beginnt.

Dies passt zu den Beobachtungen von Gobin et al., die die maximale Fließgeschwindigkeit innerhalb unbehandelter Aneurysmen an der stromabwärtsgerichteten Wand, die niedrigste in der Aneurysmakuppe und im –zentrum ermittelten. Bereits bei geringer Coildichte wurde die einströmende Lösung in embolisierten Aneurysmen unmittelbar nach Coilkontakt abgebremst und unter Aussparung der Aneurysmakuppe diffus im Fundus verteilt [131].

4.3.1.2 Die Aneurysmamorphologie

Neben der Position der Aneurysmen bezogen auf das Trägergefäß beeinflusst auch die Aneurysmamorphologie das Strömungsverhalten des Blutes und damit die Thrombozytenanlagerung bei Embolisation.

In vorliegender Arbeit wurden die Okklusionszeiten und -geschwindigkeiten der Aneurysmen in Abhängigkeit von Volumen, Öffnungsweite (Neck) und Maximaldurchmesser (Dome) des Aneurysmas analysiert.

Hinsichtlich der Aneurysmavolumina wurde im Kreislaufmodell bei großen sakkulären Aneurysmen ab 296 mm³ ein sprunghafter Anstieg der Okklusionszeit, in welcher $>1/3$ der von Coilschlingen besetzten Aneurysmafläche von Kontrastmittel durchspült wurde, beobachtet. Allerdings waren in zwei der Aneurysmen mit langer Okklusionszeit Gefäßcoils appliziert worden, deren Coilenden ins Trägergefäß ragten, sodass ein nicht geringer Einfluss derselben auf die Okklusionszeit naheliegt.

Steiger et al. konstatierten, dass bei steigenden Aneurysmavolumina im Fundus verminderte Strömungsgeschwindigkeiten sowie ein geringerer Flüssigkeitsaustausch herrschen [132]. Und Hashimoto et al. stellten in sakkulären Aneurysmamodellen aus Silastic vor allem bei geringen Aneurysmavolumina starke turbulente Strömungen fest, die einer Thrombozytenadhäsion und –aggregation entgegenwirken [133].

Um den Einfluss der Aneurysmavolumina auf die Okklusionszeiten zu reduzieren, wurde fortan mit Okklusionsgeschwindigkeiten gearbeitet.

Sehr geringe Okklusionsgeschwindigkeiten wurden bei allen Aneurysmen mit einer Neckweite über 6,2 mm verzeichnet. Bei Werten unter 5,8 mm okkludierten die Aneurysmen bereits vor der ersten Kontrastmittelgabe. Die erschwerte Thrombozytenaggregation lässt sich mit den besonders starken Strömungsturbulenzen in Aneurysmen mit weiten Öffnungen erklären, wie Hashimoto et al. in sakkulären Aneurysmamodellen aus Silastic feststellen konnten [133]. Gleiche Sachverhalte verzeichneten auch Sindou et al. in Riesenaneurysmamodellen aus Glas [134].

Eine Korrelation zwischen Neckweite und Okklusionsrate, unabhängig von der Embolisation mittels reiner Metallcoils oder Coils mit Nylonfasern, konnte in einer Studie von Liebig et al. beobachtet werden, in welcher die endovaskulären Behandlungen von 2029 intrakraniellen Aneurysmen retrospektiv ausgewertet wurden. Okklusionsraten von 100% definierten vollständig rekonstruierte Trägergefäße, bei Werten zwischen 90 und 99% fanden sich geringe Reste des Aneurysmahalses und Okklusionsraten unter 90% konnten in der DSA Füllungen der Aneurysmen mit Kontrastmittel beobachtet werden. Bei Medianwerten der Halsbreite von 3 mm wurden Okklusionsraten von 90-100% erreicht, bei 5 mm lagen die Raten unter 90%. Hinsichtlich des Domes wurden bei Medianwerten von 10 mm Okklusionsraten von unter 90% gemessen, 90-100% bei Medianwerten von 6 mm [135].

Im Kreislaufmodell zeigten sich geringe Okklusionsgeschwindigkeiten bei Domeweiten von $\geq 8,8$ mm, während Aneurysmen mit Maximaldurchmessern $\leq 7,1$ mm bereits vor der ersten DSA-Aufnahme okkludierten.

In einer retrospektiven Untersuchung von 47 Patienten nach Embolisation intrakranieller Aneurysmen fanden Kiyosue et al. vier signifikante anatomische Einflussfaktoren auf eine erfolgreiche Okklusion: Gestalt des Aneurysmas, Lage des Aneurysmas zum Trägergefäß, Neckweite und Relation Dome-Neck [136].

In vorliegender Arbeit gelang es nachzuweisen, dass die Okklusion bei einem Verhältnis Dome-to-Neck $\leq 0,86$ mit hoher Geschwindigkeit und bei einer Dome-to-Neck-Ratio $\geq 1,5$ mit niedriger Geschwindigkeit erfolgte.

4.3.2 Einflussfaktor Gefäßcoil

Die verschiedenen Variablen der Aneurysmen selbst wirken allein auf die Hämodynamik und bleiben während der gesamten Okklusion nach endovaskulärer Embolisation konstant. Dagegen beeinflussen Gefäßcoils die Blutzirkulation und die Koagulabilitat des Blutes innerhalb der Aneurysmen. Material, Packungsdichte, Morphologie und Lokalisation der Coils wirken dabei zu verschiedenen Zeitpunkten der Okklusion auf unterschiedliche Weise und gestalten den Verschluss der Aneurysmen als dynamischen Prozess.

In vorliegender Arbeit konzentrierten sich die Beobachtungen auf die ersten Schritte der Okklusion, auf die Abtrennung vom Blutkreislauf durch die Coils selbst und den Verschluss der Aneurysmen durch Abscheidungsthromben nach Thrombozytenadhäsion und –aggregation. Die Ergebnisse und deren Bedeutung für eine nachhaltige und somit erfolgreiche Okklusion von Aneurysmen nach endovaskulärer Therapie mittels Coilembolisation soll im Folgenden erörtert werden.

4.3.2.1 Die Coillokalisierung innerhalb des Aneurysmas

Unterschiede bezüglich der Okklusionsgeschwindigkeiten hinsichtlich des genauen Applikationsortes der Coils innerhalb der sacciformen Aneurysmen konnten in vorliegender Arbeit nicht festgestellt werden, da in dem verwendeten Modell alle Embolisationsspulen die Ausbuchtungen mittig ausfüllten.

Bei computerbasierter Strömungssimulation in sakkulären Aneurysmen dagegen variierten Geschwindigkeit und die Fließbewegung des Flüssigkeiteinstroms je nach Lokalisation des Coils innerhalb der Ausbuchtungen. Wurden die Gefäßcoils nahe der Aneurysmaöffnungen, vor allem der strömungsabgewandten Öffnungen, appliziert, konnten in den Aneurysmen niedrigere Strömungsgeschwindigkeiten und Fließbewegungen gemessen werden als in Aneurysmen mit embolisierten Kuppeln [137].

4.3.2.2 Die Packungsdichte der Gefäßcoils

Eine alleinige Abhängigkeit der Okklusionsgeschwindigkeit von der Packungsdichte der Coils innerhalb der Aneurysmen konnte im Kreislaufmodell nicht beobachtet werden. Auch hinsichtlich einer permanenten Okklusion wurde bei Nachuntersuchungen embolisierter intrakranieller Aneurysmen mittels 3D CT-Angiographie festgestellt, dass dem Verschluss des Aneurysmahalses eine größere Bedeutung zukommt als der Packungsdichte der Coils im Aneurysma [138]. Bei unzureichender Okklusion des Aneurysmahalses und ungenügender Abtrennung des Aneurysmas von der Blutströmung besteht die Gefahr einer Auflösung der, zwischen den Coilschlingen gebildeten Thrombozytenaggregate und die Gefahr einer Rezirkulation des Aneurysmas. Die Okklusion wird weiterhin lediglich mechanisch durch die applizierten Embolisationsspulen gewährleistet, die den einströmenden Blutfluss ähnlich Wellenbrecher abbremsen [139]. Bei geringer Packungsdichte und großem Restvolumen drohen allerdings, vergleichbar mit einem Kugelventil, Erweiterung und Ruptur des Aneurysmas. Daher sollte bei Aneurysmen großer Halsweite und geringer Dome-to-Neck Ratio ein Stent-unterstütztes Coiling erwogen werden.

4.3.2.3 Die Coilmorphologie

Die Sekundärstruktur der Coils allein zeigte bezüglich der Okklusionsgeschwindigkeit keine klare Tendenzen. Während eines von sechs helikal angeordneten Embolisierungsspulen (17%) und vier von sechs (67%) ungeordneten Gefäßcoils bereits vor der ersten DSA-Aufnahme okkludierten, waren die übrigen Coils mit helikaler Konformation vom Blutfluss durchschnittlich schneller abgetrennt als die Embolisierungsspulen mit ungeordneter Struktur. Ein klarer Zusammenhang zwischen Sekundärstruktur und Okklusionsgeschwindigkeit konnte auf Grund des Versuchsaufbaus und der Abhängigkeit der Coilmorphologie von Länge und Fabrikat der Coils nicht getroffen werden.

4.3.2.4 Das Coilfabrikat

Für die jeweiligen Gefäßcoils konnten in vorliegender Arbeit durchaus Unterschiede hinsichtlich der Geschwindigkeit festgestellt werden, mit der die Aneurysmen kurz nach Embolisierung vom Blutkreislauf abgetrennt wurden. Bereits vor der ersten Kontrastmittelgabe okkludierten jeweils ein Aneurysma mit Terumo Azur Peripheral HydroCoil, Cook MReye Embolization Coil und Ev3 Fiber Concerto Detachable Coil. Bei den Cook Tornado Embolization Microcoils waren vor Beginn der Messungen zwei Aneurysmen vom Blutfluss ausgeschlossen.

Die Okklusionsgeschwindigkeiten der Aneurysmen mit Terumo Azur Peripheral HydroCoils [Platin, Hydrogel-Polymer] lagen durchschnittlich bei 13,65 mm³/min, das Cook MReye Embolization Coil [Inconel (= Nickel-Chrom-Legierung)] okkludierte mit 31,79 mm³/min, das Ev3 Fiber Concerto Detachable Coil [Platin, Nylonfasern] mit 44,68 mm³/min und die Cook Tornado Embolization Microcoils [Platin, Synthetikfasern] mit durchschnittlich 325,93 mm³/min.

Die außerordentlich hohen Okklusionsgeschwindigkeiten der Cook Tornado Coils, welche zu gleichen Teilen helikal und ungeordnet vorlagen, lassen sich wohl auf die spezielle trichterförmige Sekundärstruktur und die eingearbeiteten Fasern zurückführen. Die spezielle Konformation erlaubt eine adäquate Verankerung innerhalb des Aneurysmas. Die sich verengenden Coilschlingen füllen den Aneurysmafundus und -hals, sorgen für Blutstase und bieten eine maximale Oberfläche für Thrombozytenanlagerung, welche durch die thrombogenen Synthetikfasern weiter gefördert wird.

Die Ev3 Fiber Concerto Detachable Coils, welche ebenfalls mit eingearbeiteten Fasern aus Nylon imponieren, nahmen im Kreislaufmodell ausnahmslos eine ungeordnete Sekundärstruktur an. Aneurysmen mit Ev3 Fiber Concerto Detachable Coils übertrafen Aneurysmen mit „bare-metal“ Cook MReye Embolization Coils ohne thrombogene Fasern, deren Konformation in gleichem Verhältnis vorlag, bezüglich der Okklusionsgeschwindigkeit um etwa 13 mm³/min. Günstig wirken sich demnach die thrombogenen Fasern und die ungeordnete Sekundärstruktur auf die Okklusion aus.

Auf Grund der großen Unterschiede bezüglich der Okklusionsgeschwindigkeiten zwischen Cook Tornado Embolization Microcoils und Ev3 Fiber Concerto Detachable Coils wurde vermutet, dass der mechanische Verschluss durch die spezielle trichterförmige Morphologie bedeutender ist als der Verschluss durch Abscheidungsthromben, welche durch die Synthetikfasern beider Coilfabrikate gefördert und stabilisiert werden.

Mit reinen Platincoils oder mit Platincoils inklusive Nylonfasern embolisierte intrakranielle Aneurysmen untersuchten Liebig et al. in einer retrospektiven Analyse. Hinsichtlich der Okklusionsrate beobachteten sie signifikante Unterschiede: Okklusionsraten von 90-100%, also vollständig rekonstruierte Konturen des Trägergefäßes bis maximal kleine Überreste des Aneurysmahalses, zeigten 85,5% der Aneurysmen mit reinen Metallcoils versus 96% der Aneurysmen mit ausschließlich gefaserten Coils, wobei die Menge der verwendeten Embolisierungsspulen mit Nylonfasern auf die Okklusionsraten keinerlei Einfluss hatten [135].

Während sich die Aneurysmen bei der Embolisation mit reinen Platincoils innerhalb des ersten Monats postinterventionell mit organisierten Abscheidungsthromben gefüllt zeigten und fibröses Gewebe erst nach ein bis drei Monaten beobachtet wurde, induziert das Polyamid Nylon eine milde Entzündungsreaktion [81-83, 140-143]. In histologischen in-vivo Studien über chirurgisches Nahtmaterial lagerte sich innerhalb weniger Tage postoperativ ein Netzwerk aus Kollagen und Entzündungszellen, um die Nylonfäden, in welches Fibroblasten einwuchsen [144].

In vorliegender Arbeit wurden bei, mit Azur Peripheral HydroCoils embolisierten Aneurysmen ausnehmend niedrige Okklusionsgeschwindigkeiten beobachtet.

Im Rahmen histologischer Untersuchungen beobachteten Killer et al. in Aneurysmen mit applizierten HydroCoils bei Kaninchen sechs Tage nach Embolisation frische Blutkoagel mit einem schwach ausgeprägten Netzwerk aus Fibrin, Neutrophilen und reichlich Erythrozyten [145]. Drei Wochen nach endovaskulärer Therapie eines humanen, intrakraniellen Aneurysmas fanden die Autoren neben Abscheidungsthromben innerhalb eines Fibringerüsts neu gebildete Zellschichten, die ausgehend von der Wand des Trägergefäßes die fibrinbedeckten Gefäßcoils überzogen [146].

Bezüglich einer erfolgreichen Okklusion verzeichneten O'Hare et al. nach Embolisation von 270 zerebralen Aneurysmen mit HydroCoils eine komplette Okklusion der Aneurysmen unmittelbar nach Intervention in 31% der Fälle und in 64,8% nach 13 Monaten. Bei der letzten Untersuchung zeigten sich bei 25,6 % Überreste des Aneurysmahalses, bei 9,6% verbleibende Aneurysmen [147].

Die in der Arbeit beobachteten niedrigen Okklusionsgeschwindigkeiten der Aneurysmen mit HydroCoils beruhten möglicherweise auf der helikalen Sekundärstruktur, welche vier von fünf (80%) HydroCoils annahmen. Zudem wird vermutet, dass auf Grund der fehlenden Hydratation vor Coilapplikation eine sukzessive Expansion des Hydrogels im Versuchsverlauf einsetzte und eine Thrombozytenadhäsion und –aggregation behinderte.

4.4 Limitation und methodische Einschränkung

4.4.1 Morphologie der HydroCoils in wässriger Lösung

Zur Untersuchung der Hydrogeloberfläche und des -volumens sowie der Morphologie der HydroCoils in Abhängigkeit diverser Faktoren wurde jeweils ein HydroCoil in einer Pufferlösung für definierte Zeitabstände beobachtet, keine signifikant wirksame Anzahl von Embolisierungsspulen.

Zur Analyse der Morphologie von HydroCoils wurden optische Messverfahren gewählt. Die Messung der Wanddicke der Hydrogelbeschichtungen erfolgte mittels eines USB Hand Digital Mikroskops 1,3 MP von Bresser GmbH und der nachfolgenden Auswertung durch das Programm ImageJ 1.48q. Beide Verfahren waren auf Messungen in einer rein zweidimensionalen Ebene beschränkt. Exaktere Aussagen über das Hydrogelvolumen nach Hydratation könnten durch die Bestimmung des Gewichts der HydroCoils getroffen werden. Allerdings wäre dafür die Unterbrechung des Quellvorgangs notwendig gewesen, sodass diese Methode bewusst abgelehnt wurde. Zur optimalen Bestimmung der Wanddicke der Hydrogelbeschichtung anhand der mikroskopischen Aufnahmen wurden mehrere Messungen durchgeführt und zu einem Mittelwert verrechnet.

Während bei der Untersuchung der HydroCoil Morphologie vom pH-Wert definierte pH-Pufferlösungen aus identischen Ausgangslösungen titriert wurden, unterschieden sich die Pufferlösungen bei den weiteren Versuchsreihen durch mehrere potenzielle Einflussfaktoren. Aufgrund des variierenden pH-Werts und der potentiell weiteren Einflussfaktoren wie Stärke und Acetaten konnten nur Vermutungen, aber keine konkreten Aussagen über die qualitative oder quantitative Auswirkung der Osmolarität und der Ionenstärke auf die Expansion des Hydrogels getroffen werden.

4.4.2 Morphologie und Position von Gefäßcoils im Blutkreislauf

Bei der Analyse des Verhaltens von Gefäßcoils im Blutkreislauf sowie der Geschwindigkeit der Gefäßokklusion wurde ohne Zusätze transfundiertes, arterielles Blut verwendet sowie Materialien, die per se bereits über eine gewisse Thrombogenität verfügen. Auch die Fließgeschwindigkeiten mit max. 3cm/s entsprachen nicht den Fließgeschwindigkeit in menschlichen Arterien mit ca. 5cm/s und begünstigten die Thrombenbildung, sodass die

Ergebnisse der Gefäßokklusionsgeschwindigkeiten nur als relative Werte angesehen werden dürfen.

In jedes Aneurysma wurde je ein Gefäßcoil appliziert, obwohl in der Praxis eine maximale Packungsdichte angestrebt wird.

Als Versuchsdesign wurde ein komplexes Kreislaufmodell mit speziellen Aneurysmamodulen gewählt, welche nur einmalig verwendet werden konnten. Die Ergebnisse ließen sich daher nicht Reproduzieren und nicht signifikant auswerten. Auch die Vielzahl potentieller Einflussfaktoren der Gefäßcoils (Machart, Material und Größe) und der Aneurysmen (Maße, Lage und Geometrie) erschwerte die Auswertung der Versuche. Durch die fehlende Konzentration auf einzelne Einflussgrößen konnten keine quantitativen Aussagen bezüglich des Wirkungsausmaßes der jeweiligen Faktoren getätigt werden. Allerdings zeigten sich gerade bei dem kaum begrenzten Versuchsdesign Einflussfaktoren, deren Bedeutung bis dahin unterschätzt wurden, andere relativierten sich.

5. Literaturverzeichnis

1. Brinjikji, W., et al., *Better outcomes with treatment by coiling relative to clipping of unruptured intracranial aneurysms in the United States, 2001-2008*. AJNR Am J Neuroradiol, 2011. **32**(6): p. 1071-5.
2. Beard, J.D.G., P. A.; Loftus, I (Hrsg.), *Vascular and Endovascular Surgery: Companion to Specialist Surgical Practice*. 2013: Saunders Ltd.
3. Rieger, H.S., W.; Strauss, A.L.; Scheffler, A.; Driesssen, G. (Hrsg.), *Klinische Angiologie*. 1998, Springer Verlag.
4. Debus, E.S.G.-F., W. (Hrsg.), *Operative und interventionelle Gefäßmedizin*. 2012, Springer-Verlag.
5. Ludwig, M.R., J.; Rupper, V., *Gefäßmedizin in Klinik und Praxis: Leitlinienorientierte Angiologie, Gefäßchirurgie und interventionelle Radiologie*. 2010: Thieme Verlag.
6. Lausberg, G., *Das Riesenaneurysma als Differentialdiagnose raumfordernder Prozesse der Sellaregion*. Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, 1980. **1**: p. 476-479.
7. Scott, R.A., S.G. Bridgewater, and H.A. Ashton, *Randomized clinical trial of screening for abdominal aortic aneurysm in women*. Br J Surg, 2002. **89**(3): p. 283-5.
8. Lawrence, P.F., S. Lorenzo-Rivero, and J.L. Lyon, *The incidence of iliac, femoral, and popliteal artery aneurysms in hospitalized patients*. J Vasc Surg, 1995. **22**(4): p. 409-15; discussion 415-6.
9. Reilly, L.M., et al., *Late results following operative repair for celiac artery compression syndrome*. J Vasc Surg, 1985. **2**(1): p. 79-91.
10. Tham, G., et al., *Renal artery aneurysms. Natural history and prognosis*. Ann Surg, 1983. **197**(3): p. 348-52.
11. Rinkel, G.J., et al., *Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review*. Stroke, 1998. **29**(1): p. 251-6.
12. Berlit, P.H., *Klinische Neurologie, 3. Auflage*. 2011, Springer-Verlag.
13. Eifert, S., et al., *Prevalence of deep venous anomalies in congenital vascular malformations of venous predominance*. J Vasc Surg, 2000. **31**(3): p. 462-71.
14. Mulliken, J.B. and J. Glowacki, *Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics*. Plast Reconstr Surg, 1982. **69**(3): p. 412-22.
15. Mulliken, J.B.B., P. E.; Fishman, S. J., *Mulliken and Young's Vascular Anomalies. Hemangiomas and Malformations*. 2013: Oxford University Press.
16. *ISSVA classification for vascular anomalies* ©. in *20th ISSVA Workshop*. April 2014. Melbourne.
17. Höger, P.H., *Kinderdermatologie. Differenzialdiagnostik und Therapie bei Kindern und Jugendlichen*. 2011: Schattauer Verlag.
18. Towfigh, H., Hierner, R., Langer, M., Friedel, R. (Hrsg.), *Handchirurgie*. 2011: Springer Verlag.
19. Vogt, P.M., *Praxis der Plastischen Chirurgie*. 2011: Springer Verlag.
20. Farrell, J.J. and L.S. Friedman, *Gastrointestinal bleeding in the elderly*. Gastroenterol Clin North Am, 2001. **30**(2): p. 377-407, viii.
21. Heberer, G.K., W.; Tscherne, H., *Chirurgie*. 1983: Springer Verlag.

22. Dua, A., Desai, S.S., Holcomb, J.B., Burgess, A.R., Freischlag, J.A. (Eds.), *Clinical Review of Vascular Trauma*. 2014: Springer Verlag.
23. Klocker, J.G., A.; Fraedrich, G., *Iatrogene Gefäßverletzungen infolge chirurgischer Eingriffe*. Zeitschrift für Gefäßmedizin, 2016. **13**(1): p. 5-8.
24. Barros D'Sa, A.A.B.E.C., A. D.B (Editor), *Emergency vascular and endovascular Surgical Practice*. 2005: CRC Press.
25. Fingerhut, A., et al., *The European experience with vascular injuries*. Surg Clin North Am, 2002. **82**(1): p. 175-88.
26. Kretzer, R.M., A.L. Coon, and R.J. Tamargo, *Walter E. Dandy's contributions to vascular neurosurgery*. J Neurosurg, 2010. **112**(6): p. 1182-91.
27. Alksne, J.F., *Magnetically controlled intravascular catheter*. Surgery, 1968. **64**(1): p. 339-45.
28. Alksne, J.F., *Stereotactic thrombosis of intracranial aneurysms*. N Engl J Med, 1971. **284**(4): p. 171-4.
29. Alksne, J.F. and A.G. Fingerhut, *Magnetically controlled metallic thrombosis of intracranial aneurysms. A preliminary report*. Bull Los Angeles Neurol Soc, 1965. **30**(3): p. 153-5.
30. Alksne, J.F. and R.W. Smith, *Iron-acrylic compound for stereotaxic aneurysm thrombosis*. J Neurosurg, 1977. **47**(2): p. 137-41.
31. Alksne, J.F. and R.W. Smith, *Stereotaxic occlusion of 22 consecutive anterior communicating artery aneurysms*. J Neurosurg, 1980. **52**(6): p. 790-3.
32. Smith, R.W. and J.F. Alksne, *Stereotaxic thrombosis of inaccessible intracranial aneurysms*. J Neurosurg, 1977. **47**(6): p. 833-9.
33. Luessenhop, A.J. and A.C. Velasquez, *Observations on the Tolerance of the Intracranial Arteries to Catheterization*. J Neurosurg, 1964. **21**: p. 85-91.
34. Serbinenko, F.A., *Balloon catheterization and occlusion of major cerebral vessels*. J Neurosurg, 1974. **41**(2): p. 125-45.
35. Dowd, C.F., et al., *Endovascular coil embolization of unusual posterior inferior cerebellar artery aneurysms*. Neurosurgery, 1990. **27**(6): p. 954-61.
36. Dowd, C.F., et al., *Application of a rheolytic thrombectomy device in the treatment of dural sinus thrombosis: a new technique*. AJNR Am J Neuroradiol, 1999. **20**(4): p. 568-70.
37. Dowd, C.F., et al., *Embolization of non-ruptured aneurysms*. Interv Neuroradiol, 1999. **5 Suppl 1**: p. 93-6.
38. Higashida, R.T., et al., *Interventional neurovascular treatment of a giant intracranial aneurysm using platinum microcoils*. Surg Neurol, 1991. **35**(1): p. 64-8.
39. Guglielmi, G., et al., *Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 2: Preliminary clinical experience*. J Neurosurg, 1991. **75**(1): p. 8-14.
40. Guglielmi, G., et al., *Endovascular treatment of posterior circulation aneurysms by electrothrombosis using electrically detachable coils*. J Neurosurg, 1992. **77**(4): p. 515-24.
41. Guglielmi, G., et al., *Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 1: Electrochemical basis, technique, and experimental results*. J Neurosurg, 1991. **75**(1): p. 1-7.
42. Levy, D.I., *Embolization of wide-necked anterior communicating artery aneurysm: technical note*. Neurosurgery, 1997. **41**(4): p. 979-82.
43. Levy, D.I. and A. Ku, *Balloon-assisted coil placement in wide-necked aneurysms. Technical note*. J Neurosurg, 1997. **86**(4): p. 724-7.

44. Mericle, R.A., et al., *Temporary balloon protection as an adjunct to endosaccular coiling of wide-necked cerebral aneurysms: technical note*. Neurosurgery, 1997. **41**(4): p. 975-8.
45. Moret, J., et al., *The "Remodelling Technique" in the Treatment of Wide Neck Intracranial Aneurysms. Angiographic Results and Clinical Follow-up in 56 Cases*. Interv Neuroradiol, 1997. **3**(1): p. 21-35.
46. Sanders, W.P., T.H. Burke, and B.A. Mehta, *Embolization of intracranial aneurysms with Guglielmi detachable coils augmented by microballoons*. AJNR Am J Neuroradiol, 1998. **19**(5): p. 917-20.
47. Higashida, R.T., et al., *Intravascular stent and endovascular coil placement for a ruptured fusiform aneurysm of the basilar artery. Case report and review of the literature*. J Neurosurg, 1997. **87**(6): p. 944-9.
48. Andaluz, N. and M. Zuccarello, *Recent trends in the treatment of cerebral aneurysms: analysis of a nationwide inpatient database*. J Neurosurg, 2008. **108**(6): p. 1163-9.
49. Hui, F.K., et al., *A history of detachable coils: 1987-2012*. J Neurointerv Surg, 2014. **6**(2): p. 134-8.
50. Agner, C. and M. Dujovny, *Historical evolution of neuroendovascular surgery of intracranial aneurysms: from coils to polymers*. Neurol Res, 2009. **31**(6): p. 632-7.
51. Antunes, A., et al., *Percutaneous embolization of a congenital aortocaval fistula--clinical case*. Rev Port Cardiol, 2003. **22**(9): p. 1101-6.
52. Burke, C., S. Shalhub, and B.W. Starnes, *Endovascular repair of an internal mammary artery aneurysm in a patient with SMAD-3 mutation*. J Vasc Surg, 2014.
53. Cantasdemir, M., et al., *Transcatheter coil embolization of an intercostal artery to pulmonary artery fistula*. Eur Radiol, 2002. **12**(2): p. 454-7.
54. Casasco, A.E., et al., *Selective endovascular treatment of 71 intracranial aneurysms with platinum coils*. J Neurosurg, 1993. **79**(1): p. 3-10.
55. Dutton, J.A., et al., *Pulmonary arteriovenous malformations: results of treatment with coil embolization in 53 patients*. AJR Am J Roentgenol, 1995. **165**(5): p. 1119-25.
56. Ferrero, E., et al., *Isolated aneurysm of the inferior thyroid artery repair with coil embolization*. Minerva Chir, 2008. **63**(6): p. 547-9.
57. Grady, K., et al., *Coil Embolization of Pulmonary Arteries as a Palliative Treatment of Diffuse Type I Hepatopulmonary Syndrome*. Respcare.03198, 2014.
58. Gu, J.J., et al., *Safety and efficacy of splenic artery coil embolization for hypersplenism in liver cirrhosis*. Acta Radiol, 2012. **53**(8): p. 862-7.
59. Jeon, C.H., et al., *Clinical results of renal artery embolization to control postoperative hemorrhage after partial nephrectomy*. Acta Radiol Open, 2016. **5**(8): p. 2058460116655833.
60. Kim, N.H., et al., *Spontaneous splenic rupture in a vivax malaria case treated with transcatheter coil embolization of the splenic artery*. Korean J Parasitol, 2015. **53**(2): p. 215-8.
61. Ko, B.S., et al., *A case of ascending colon variceal bleeding treated with venous coil embolization*. World J Gastroenterol, 2013. **19**(2): p. 311-5.
62. Kondo, S., et al., *Preoperative embolization of the common hepatic artery in preparation for radical pancreatectomy for pancreas body cancer*. Hepatogastroenterology, 2000. **47**(35): p. 1447-9.
63. Lee, C.Y., P.A. Knight, and F.S. Ling, *Coil embolization of a symptomatic left internal mammary arteriovenous fistula*. Catheter Cardiovasc Interv, 2014. **83**(5): p. E174-7.
64. Maxwell, N.J., et al., *Renal artery embolisation in the palliative treatment of renal carcinoma*. Br J Radiol, 2007. **80**(950): p. 96-102.

65. Miura, T., Y. Soga, and M. Nobuyoshi, *Iatrogenic peroneal artery pseudoaneurysm treated by transluminal coil embolization*. Cardiovasc Interv Ther, 2013. **28**(1): p. 128-30.
66. Ohmine, T., K. Iwasa, and T. Yamaoka, *Successful Percutaneous Coil Embolization of a Ruptured Internal Iliac Artery Aneurysm Remnant after Abdominal Aortic Aneurysm Repair via the Deep Iliac Circumflex Artery*. Ann Vasc Dis, 2014. **7**(1): p. 83-6.
67. Plaza-Martinez, A., et al., *Endograft-assisted coil embolization of a celiac trunk aneurysm*. Ann Vasc Surg, 2014. **28**(1): p. 263 e1-5.
68. Sadek, M., et al., *Coil embolization of a gastroduodenal artery pseudoaneurysm secondary to cholangitis: technical aspects and review of the literature*. Vasc Endovascular Surg, 2012. **46**(7): p. 550-4.
69. Saito, M., et al., *Successful treatment using coil embolization of a symptomatic intrahepatic portosystemic venous shunt developing through a patent ductus venosus in a noncirrhotic adult*. Intern Med, 2013. **52**(5): p. 555-9.
70. Schwartz, M.J., et al., *Renal artery embolization: clinical indications and experience from over 100 cases*. BJU Int, 2007. **99**(4): p. 881-6.
71. Schwarzer, D., et al., *[Expectoration of embolization coils 15 years after embolization of pulmonary arteriovenous malformations in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia]*. Pneumologie, 2014. **68**(4): p. 282-5.
72. Taha, M.M., et al., *Interventional neuroradiological techniques for the treatment of aneurysms of the supra-aortic extracranial arteries*. Neurol Med Chir (Tokyo), 2010. **50**(4): p. 275-80.
73. Tourmousoglou, C., et al., *Coil embolization of traumatic pseudoaneurysm of right internal thoracic artery*. Asian Cardiovasc Thorac Ann, 2015. **23**(8): p. 982-4.
74. Landwehr, P.A., S.; Voshage, G.; Reimer, P., *Grundlagen der Embolisation und anderer verschließender Verfahren*. Der Radiologe, 2008. **48**(1): p. 73-98.
75. Cook®Medical, *MReye® Embolisationsspirale Gebrauchsanweisung*. Juni 2009.
76. Cook®Medical, *Tornado®-Embolisationsspiralen und Mikrospiralen, Gebrauchsanweisung*. Oktober 2007.
77. Terumo®, *Azur™ HydroCoil® Coil-System zur peripheren endovaskulären Embolisation (schiebbar), Gebrauchsanweisung*. 2008.
78. Covidien, *Concerto™ Detachable Coil and I.D. (Instant Detacher), Gebrauchsanweisung*.
79. Covidien, *Concerto™ Detachable Coil System. Fast, precise control...; Brochure*. 2012.
80. Abrahams, J.M., et al., *Topic review: surface modifications enhancing biological activity of Guglielmi detachable coils in treating intracranial aneurysms*. Surg Neurol, 2000. **54**(1): p. 34-40; discussion 40-1.
81. Molyneux, A.J., et al., *Histological findings in giant aneurysms treated with Guglielmi detachable coils. Report of two cases with autopsy correlation*. J Neurosurg, 1995. **83**(1): p. 129-32.
82. Castro, E., et al., *Long-term histopathologic findings in two cerebral aneurysms embolized with Guglielmi detachable coils*. AJNR Am J Neuroradiol, 1999. **20**(4): p. 549-52.
83. Horowitz, M.B., et al., *Scanning electron microscopic findings in a basilar tip aneurysm embolized with Guglielmi detachable coils*. AJNR Am J Neuroradiol, 1997. **18**(4): p. 688-90.
84. Dai, D., et al., *Histopathologic and immunohistochemical comparison of human, rabbit, and swine aneurysms embolized with platinum coils*. AJNR Am J Neuroradiol, 2005. **26**(10): p. 2560-8.

85. Terumo®, *Advances in Embolization. The Role of Hydrogel-Coated Coils in the Treatment of Peripheral Vascular Abnormalities*. Endovascular Today, 2009.
86. Cloft, H.J. and H. Investigators, *HydroCoil for Endovascular Aneurysm Occlusion (HEAL) study: 3-6 month angiographic follow-up results*. AJNR Am J Neuroradiol, 2007. **28**(1): p. 152-4.
87. Plenk, H., ; Killer, M.; Richling, B., *Pathophysiologic considerations on HydroCoil and platinum coil-occluded retrieved human cerebral aneurysms*. ASITN MicroVention Symposium, 2005.
88. MicroVention, I.M.I.R.H., *HydroCoil embolic system. The Clear Choice For Increased Filling and Greater Mechanical Stability*. 2013.
89. Behrends, J.e.a.M., *Duale Reihe: Physiologie*. 2009: Thieme Verlag.
90. S., S., *Taschenatlas der Physiologie*. 2003: Thieme Verlag.
91. Asari, S. and T. Ohmoto, *Natural history and risk factors of unruptured cerebral aneurysms*. Clin Neurol Neurosurg, 1993. **95**(3): p. 205-14.
92. Eskesen, V., et al., *Clinical features and outcome in 48 patients with unruptured intracranial saccular aneurysms: a prospective consecutive study*. Br J Neurosurg, 1987. **1**(1): p. 47-52.
93. Inagawa, T., H. Hada, and Y. Katoh, *Unruptured intracranial aneurysms in elderly patients*. Surg Neurol, 1992. **38**(5): p. 364-70.
94. Juvela, S., M. Porras, and O. Heiskanen, *Natural history of unruptured intracranial aneurysms: a long-term follow-up study*. J Neurosurg, 1993. **79**(2): p. 174-82.
95. Locksley, H.B., *Natural history of subarachnoid hemorrhage, intracranial aneurysms and arteriovenous malformations*. J Neurosurg, 1966. **25**(3): p. 321-68.
96. Mizoi, K., et al., *How to treat incidental cerebral aneurysms: a review of 139 consecutive cases*. Surg Neurol, 1995. **44**(2): p. 114-20; discussion 120-1.
97. Przelomski, M.M., et al., *Unruptured intracranial aneurysm and transient focal cerebral ischemia: a follow-up study*. Neurology, 1986. **36**(4): p. 584-7.
98. Zacks, D.J., D.B. Russell, and J.D. Miller, *Fortuitously discovered intracranial aneurysms*. Arch Neurol, 1980. **37**(1): p. 39-41.
99. Wiebers, D.O., et al., *The significance of unruptured intracranial saccular aneurysms*. J Neurosurg, 1987. **66**(1): p. 23-9.
100. Watanabe, K., et al., *Packing efficacy of hydrocoil embolic system: in vitro study using ruptured aneurysm model*. Neurosurg Rev, 2007. **30**(2): p. 127-30; discussion 130.
101. White, P.M., et al., *Hydrogel-coated coils versus bare platinum coils for the endovascular treatment of intracranial aneurysms (HELPS): a randomised controlled trial*. Lancet, 2011. **377**(9778): p. 1655-62.
102. Cloft, H.J. and D.F. Kallmes, *Aneurysm packing with HydroCoil Embolic System versus platinum coils: initial clinical experience*. AJNR Am J Neuroradiol, 2004. **25**(1): p. 60-2.
103. Gupta, N.V. and H.G. Shivakumar, *Investigation of Swelling Behavior and Mechanical Properties of a pH-Sensitive Superporous Hydrogel Composite*. Iran J Pharm Res, 2012. **11**(2): p. 481-93.
104. Fiorella, D., et al., *Delayed symptomatic coil migration after initially successful balloon-assisted aneurysm coiling: technical case report*. Neurosurgery, 2009. **64**(2): p. E391-2; discussion E392.
105. Skipworth, J.R., et al., *Coil migration--a rare complication of endovascular exclusion of visceral artery pseudoaneurysms and aneurysms*. Ann R Coll Surg Engl, 2011. **93**(4): p. e19-23.

106. Takahashi, T., et al., *Migration of steel-wire coils into the stomach after transcatheter arterial embolization for a bleeding splenic artery pseudoaneurysm: report of a case.* Surg Today, 2001. **31**(5): p. 458-62.
107. Tekola, B.D., D.M. Arner, and B.W. Behm, *Coil migration after transarterial coil embolization of a splenic artery pseudoaneurysm.* Case Rep Gastroenterol, 2013. **7**(3): p. 487-91.
108. Bao, Y.M., J.; Li M., *Synthesis and swelling behaviors of sodium carboxymethyl cellulose-g-poly(AA-co-AM-co-AMPS)/MMT superabsorbent hydrogel.* Carbohydrate Polymers, 2011. **84**(1): p. 76-82.
109. Zhao, Y.S., H.; Fang, L.; Tan, T., *Superabsorbent hydrogels from poly (aspartic acid) with salt-, temperature-and pH-responsiveness properties.* Polymer, 2005. **46**(14): p. 5368-5376.
110. Phatouros, C.C., N.S. McConachie, and T. Jaspan, *Post-procedure migration of Guglielmi detachable coils and Mechanical detachable spirals.* Neuroradiology, 1999. **41**(5): p. 324-7.
111. Yamasaki, W., et al., *Migration to the pulmonary artery of nine metallic coils placed in the internal iliac vein for treatment of giant rectal varices.* Acta Radiol Short Rep, 2012. **1**(6).
112. Vay, C.A.-S., F.; Angenendt, S.; Schmitz, N.; Knoefel, W. T., *Lungenembolie nach Coil-Migration in die Arteria pulmonalis – eine schwerwiegende Komplikation der Embolisierungstherapie zur Behandlung der erektilen Dysfunktion in 131. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie.* 2014, German Medical Science GMS Publishing House: Berlin.
113. Verhagen, P., et al., *Pulmonary embolism after percutaneous embolization of left spermatic vein.* Eur J Radiol, 1992. **15**(3): p. 190-2.
114. Saluja, S., K.J. Henderson, and R.I. White, Jr., *Embolotherapy in the bronchial and pulmonary circulations.* Radiol Clin North Am, 2000. **38**(2): p. 425-48, ix.
115. Patel, H.T., et al., *Long-term outcome of transcatheter coil closure of small to large patent ductus arteriosus.* Catheter Cardiovasc Interv, 1999. **47**(4): p. 457-61.
116. White, P.M., et al., *HydroCoil Endovascular Aneurysm Occlusion and Packing Study (HELPS trial): procedural safety and operator-assessed efficacy results.* AJNR Am J Neuroradiol, 2008. **29**(2): p. 217-23.
117. Kawanabe, Y., et al., *Endovascular occlusion of intracranial aneurysms with Guglielmi detachable coils: correlation between coil packing density and coil compaction.* Acta Neurochir (Wien), 2001. **143**(5): p. 451-5.
118. Dinc, H., et al., *Retrieval of prolapsed coils during endovascular treatment of cerebral aneurysms.* Neuroradiology, 2006. **48**(4): p. 269-72.
119. Kung, D.K., et al., *Treatment of endovascular coil and stent migration using the merci retriever: report of three cases.* Case Rep Med, 2012. **2012**: p. 242101.
120. Watanabe, A., et al., *Retrieval of a migrated detachable coil--case report.* Neurol Med Chir (Tokyo), 1995. **35**(4): p. 247-50.
121. Zoarski, G.H., et al., *Endovascular extraction of malpositioned fibered platinum microcoils from the aneurysm sac during endovascular therapy.* AJNR Am J Neuroradiol, 1997. **18**(4): p. 691-5.
122. Reithoffer, M.G., A., *Angiographie: Theorie und Praxis.* 2009: facultas.wuv Universitätsverlag.
123. Leslie-Mazwi, T.M., et al., *Stent retriever use for retrieval of displaced microcoils: a consecutive case series.* AJNR Am J Neuroradiol, 2013. **34**(10): p. 1996-9.

124. Bavinzski, G., et al., *Endosaccular occlusion of basilar artery bifurcation aneurysms using electrically detachable coils*. Acta Neurochir (Wien), 1995. **134**(3-4): p. 184-9.
125. Fernandez Zubillaga, A., et al., *Endovascular occlusion of intracranial aneurysms with electrically detachable coils: correlation of aneurysm neck size and treatment results*. AJNR Am J Neuroradiol, 1994. **15**(5): p. 815-20.
126. Ding, D. and K.C. Liu, *Management strategies for intraprocedural coil migration during endovascular treatment of intracranial aneurysms*. J Neurointerv Surg, 2014. **6**(6): p. 428-31.
127. Moscucci, M., *Complications of Cardiovascular Procedures: Risk Factors, Management, and Bailout Techniques*. 2010: Lippincott Williams & Wilkins.
128. Lee, C.Y., *Use of wire as a snare for endovascular retrieval of displaced or stretched coils: rescue from a technical complication*. Neuroradiology, 2011. **53**(1): p. 31-5.
129. Wilms, G., et al., *Endovascular treatment of a ruptured paraclinoid aneurysm of the carotid syphon achieved using endovascular stent and endosaccular coil placement*. AJNR Am J Neuroradiol, 2000. **21**(4): p. 753-6.
130. Berkefeld, J.d.M.d.R., R; Zanella, F. E. , *Endovaskuläre Behandlung intrakranieller Aneurysmen*. Deutsches Ärzteblatt, 2004. **101**: p. 260-267.
131. Gobin, Y.P., et al., *In vitro study of haemodynamics in a giant saccular aneurysm model: influence of flow dynamics in the parent vessel and effects of coil embolisation*. Neuroradiology, 1994. **36**(7): p. 530-6.
132. Steiger, H.J., et al., *Basic flow structure in saccular aneurysms: a flow visualization study*. Heart Vessels, 1987. **3**(2): p. 55-65.
133. Hashimoto, T., *Dynamic measurement of pressure and flow velocities in glass and silastic model berry aneurysms*. Neurol Res, 1984. **6**(1-2): p. 22-8.
134. Sindou, M., et al., [*Giant intracranial aneurysms. Therapeutic approaches*]. Neurochirurgie, 1984. **30 Suppl 1**: p. 1-128.
135. Liebig, T., et al., *Fibered electrolytically detachable platinum coils used for the endovascular treatment of intracranial aneurysms. Initial experiences and mid-term results in 474 aneurysms*. Interv Neuroradiol, 2004. **10**(1): p. 5-26.
136. Kiyosue, H., et al., *Anatomic features predictive of complete aneurysm occlusion can be determined with three-dimensional digital subtraction angiography*. AJNR Am J Neuroradiol, 2002. **23**(7): p. 1206-13.
137. Byun, H.S. and K. Rhee, *CFD modeling of blood flow following coil embolization of aneurysms*. Med Eng Phys, 2004. **26**(9): p. 755-61.
138. Deshaies, E.M., et al., *Determination of filling volumes in HydroCoil-treated aneurysms by using three-dimensional computerized tomography angiography*. Neurosurg Focus, 2005. **18**(2): p. E5.
139. Sorteberg, A. and S.J. Bakke, *The Hydrodynamic Effect of Bare Platinum Coils versus Hydrogel-Coated Platinum Coils*. Interv Neuroradiol, 2008. **14**(4): p. 403-13.
140. Bavinzski, G., et al., *Gross and microscopic histopathological findings in aneurysms of the human brain treated with Guglielmi detachable coils*. J Neurosurg, 1999. **91**(2): p. 284-93.
141. Mizoi, K., et al., *A pitfall in the surgery of a recurrent aneurysm after coil embolization and its histological observation: technical case report*. Neurosurgery, 1996. **39**(1): p. 165-8; discussion 168-9.
142. Shimizu, S., et al., *Tissue response of a small saccular aneurysm after incomplete occlusion with a Guglielmi detachable coil*. AJNR Am J Neuroradiol, 1999. **20**(4): p. 546-8.

143. Stiver, S.I., et al., *Acute human histopathology of an intracranial aneurysm treated using Guglielmi detachable coils: case report and review of the literature.* Neurosurgery, 1998. **43**(5): p. 1203-8.
144. Jongebloed, W.L., et al., *Reaction of the rabbit corneal endothelium to nylon sutures. A SEM study.* Doc Ophthalmol, 1990. **75**(3-4): p. 351-8.
145. Killer, M., et al., *Histological demonstration of healing in experimental aneurysms.* Minim Invasive Neurosurg, 2009. **52**(4): p. 170-5.
146. Killer, M.R., B.; Plenk, H., *Early Cell and Tissue Reactions in a HydroCoil®-occluded Human Aneurysm.* European Cells and Materials, 2004. **7**: p. 44.
147. O'Hare, A.M., et al., *HydroCoils, occlusion rates, and outcomes: a large single-center study.* AJNR Am J Neuroradiol, 2010. **31**(10): p. 1917-22.

Die Bilder entstanden allesamt im Institut für Klinische Radiologie des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München, Standort Großhadern.

6. Zusammenfassung

Die endovaskuläre Therapie mittels Gefäßcoils hat sich innerhalb der letzten 25 Jahre zur wichtigsten Domäne der Behandlung intrakranieller Aneurysmen etabliert und mit Ausweitung des Indikationsgebietes Einzug in zahlreiche weitere Fachgebiete gehalten. Der klinische Erfolg der Embolisation beruht primär auf dem, unmittelbar nach Applikation der Coils einsetzenden Heilungsverlauf. Ziel der durchgeführten Untersuchungen war es, Erkenntnisse über die Vorgänge in Aneurysmen und Gefäßen kurz nach Coilembolisation zu erlangen.

In eigens konstruierten in-vitro Aneurysmamodellen aus Glas, Plexiglas und Silikon wurden vier verschiedene Coilfabrikate (Tornado Embolization Microcoil, MReye Embolization Coil, Ev3 Fiber Concerto Detachable Coil und Azur Peripheral HydroCoil) appliziert und an einen Blutkreislauf angeschlossen, welcher von einer peristaltischen Schlauchpumpe angetrieben wurde. Mittels Digitaler Subtraktionsangiographie wurden nach rezidivierenden Kontrastmittelgaben während der ersten 15 bis 30 Minuten die Morphologie und Position der applizierten Coils untersucht. Anhand der digitalen Aufnahmen wurden anschließend mit dem Programm syngo iFlow die Okklusionsgeschwindigkeiten ermittelt, mit welcher Shunts und Aneurysmen vom Blutkreislauf abgetrennt wurden.

Zum besseren Verständnis der morphologischen Eigenschaften von HydroCoils wurden diese in einer separaten Versuchsreihe über definierte Zeiträume in diversen Lösungen bei konstanter Temperatur beobachtet. Als Einflussfaktoren auf das Quellvermögen der Hydrogelbeschichtung zeigten sich pH-Wert, Ionenstärke und Osmolarität der Quellsösungen. Von pH 4 bis pH 7 wurde eine steigende Absorptionsfähigkeit und –geschwindigkeit der Hydrogelbeschichtung beobachtet, bei pH9 eine maximale Expansionsgeschwindigkeit bei vergleichbarem Expansionsvolumen.

Hinsichtlich der Morphologie und Position der Gefäßcoils im Blutkreislauf wurden Protrusionen von Coilschlingen oder -enden aus den Aneurysmen in den Hauptkanal bei vier Coils beobachtet, bei einem von sechs MReye Coils und drei von fünf HydroCoils.

Aus den Aneurysmen migrierten 50% der verwendeten Ev3 Fiber Concerto Detachable Coils und 33% der Cook MReye Embolization Coils. Von den ausgeschwemmten Coils hatten sich bei Applikation 80% helikal angeordnet, 20% befanden sich in einem ungeordneten Zustand.

Unabhängig von der Machart nahmen ausnahmslos alle Coils ≥ 10 cm Länge eine ungeordnete Raumstruktur an, alle Coils < 5 cm Länge eine helikale Struktur.

Werden bei der Embolisation von Aneurysmen zuerst Embolisierungsspulen über 10 cm Länge appliziert, könnten diese als ungeordnete „Framing-Coils“ einen dreidimensionalen Rahmen bilden. Indem dabei die Aneurysmaöffnungen von innen ähnlich eines Siebes überspannt wird, wäre die Migration kurzer Filling-Coils, welche die Aneurysmen mit ihrer helikalen Raumstruktur ausfüllen, erschwert.

Zwischen Coilmorphologie und den Durchmesser- und Volumenverhältnissen Coil/Aneurysma wurde kein Zusammenhang beobachtet. In den Fällen, in denen die Migration eines Coils beobachtet wurde, lag ein Verhältnis zwischen Sekundärdurchmesser des Coils und Durchmesser des Verbindungskanals von $< 0,75$ vor sowie eine Dome-to-Neck Ratio, das Verhältnis des maximalen Aneurysmadurchmessers zur Aneurysmaöffnung, von ≤ 1 .

Bei der endovaskulären Versorgung von Aneurysmen mit Dome-to-Neck Verhältnissen < 1 empfiehlt sich daher ein Stent-unterstützte Embolisation. Vor weite Aneurysmaöffnungen werden dabei flexible Koronarstents positioniert, die während und nach Applikation der Coils die Ausschwemmung derselben verhindern. Ist dies nicht durchführbar, sollte eine mikrochirurgische Behandlung mittels Clipping erwogen werden.

Bei der Untersuchung der Okklusion von sacciformen Aneurysmen konnte gezeigt werden, dass der Blutfluss im Modell mit pulsativer Blutperfusion, unabhängig von der Aneurysmageometrie und der eingebrachten Embolisierungsspulen in der Aneurysmakuppe zu stagnieren beginnt.

Deutliche Unterschiede der Okklusionsgeschwindigkeiten wurden für die unterschiedlichen Coiltypen beobachtet. So okkludierten die mit Terumo Azur Peripheral HydroCoils [Platin, Hydrogel-Polymer] versorgten Aneurysmen mit einer durchschnittlichen Okklusionsgeschwindigkeit von $13,65 \text{ mm}^3/\text{min}$, bei Verwendung von Cook MR eye Embolization Coils [Inconel (= Nickel-Chrom-Legierung)] lagen die Okklusionsgeschwindigkeiten bei $31,79 \text{ mm}^3/\text{min}$. Die Aneurysmen mit Ev3 Fiber Concerto Detachable Coils [Platin, Nylonfasern] okkludierten mit $44,68 \text{ mm}^3/\text{min}$ und die Cook Tornado Embolization Microcoils [Platin, Synthetikfasern] mit $325,93 \text{ mm}^3/\text{min}$.

Hinsichtlich der Aneurysmageometrie wurden sehr geringe Okklusionsgeschwindigkeiten bei allen Aneurysmen mit einer Neckweite über 6,2 mm verzeichnet. Bei Werten unter 5,8 mm okkludierten die Aneurysmen bereits vor der ersten Kontrastmittelgabe, ebenso bei Domeweiten

$\leq 7,1$ mm. Niedrige Okklusionsgeschwindigkeiten traten bei einer Dome-to-Neck-Ratio $\geq 1,5$ auf, hohe Geschwindigkeiten bei einem Verhältnis Dome-to-Neck $\leq 0,86$.

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Ermittlung von Einflussfaktoren auf das Verhalten von Gefäßcoils im Blutkreislauf sowie die Geschwindigkeit der Gefäßokklusion und das Zusammenwirken derselben. Quantitative Aussagen bezüglich des Wirkungsausmaßes der jeweiligen Einflussgrößen waren auf Grund der Vielzahl potentieller Einflussfaktoren von Seiten der Gefäßcoils (Machart, Material und Größe) und der Aneurysmen (Maße, Lage und Geometrie) nicht möglich, aber auch wegen der fehlenden Reproduzierbarkeit der Versuche bei einem komplexen Kreislaufmodell und wegen mangelnder Signifikanz bei der geringen Anzahl untersuchter Embolisationsspulen nicht möglich.

7. Anhang

Simple vascular malformations
Capillary malformations (CM) Cutaneous and/or mucosal CM CM with bone and/or soft tissue overgrowth CM with CNS and/or ocular anomalies (Sturge-Weber syndrome) CM of CM-AVM CM of MICCAP (microcephaly-capillary malformation) CM of MCAP (megalencephaly-capillary malformation-polymicrogyria) Telangiectasia Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) Cutis marmorata telangiectatica congenita (CMTC) Nevus simplex / Salmon patch / "angel kiss", "stork bite" Others
Lymphatic malformations (LM) Common (cystic) LM Macrocystic LM Microcystic LM Mixed cystic LM Generalized lymphatic anomaly (GLA) LM in Gorham-Stout disease Channel type LM Primary lymphedema Others
Primary lymphedema Nonne-Milroy syndrome Primary hereditary lymphedema Lymphedema-distichiasis Hypotrichosis-lymphedema-telangiectasia Primary lymphedema with myelodysplasia Primary generalized lymphatic anomaly (Hennekam lymphangiectasia-lymphedema syndrome) Microcephaly with or without chorioretinopathy, lymphedema, or mental retardation syndrome Lymphedema-choanal atresia
Venous malformations (VM) Common VM Familial VM cutaneo-mucosal (VMCM) Blue rubber bleb nevus (Bean) syndrome VM Glomuvenous malformation (GVM) G Cerebral cavernous malformation (CCM) Others
Arteriovenous malformations (AVM) Sporadic In HHT G In CM-AVM G Others
Arteriovenous fistula (AVF) (congenital) Sporadic In HHT G In CM-AVM G Others

Tabelle 21: Simple vascular malformations nach ISSVA

Combined vascular malformations
--

CM + VM	capillary-venous malformation	CVM
CM + LM	capillary-lymphatic malformation	CLM
CM + AVM	capillary-arteriovenous malformation	CAVM
LM + VM	lymphatic-venous malformation	LVM
CM + LM + VM	capillary-lymphatic-venous malformation	CLVM
CM + LM + AVM	capillary-lymphatic-arteriovenous malformation	CLAVM
CM + VM + AVM	capillary-venous-arteriovenous malformation	CVAVM
CM + LM + VM + AVM	capillary-lymphatic-venous-arteriovenous malformation	CLVAVM

Tabelle 22: Combined vascular malformations nach ISSVA

Anomalies of major named vessels (aka "channel type" or "truncal" vascular malformations)
--

Affect
lymphatics
veins
arteries
Anomalies of
origin
course
number
length
diameter (aplasia, hypoplasia, stenosis, ectasia / aneurysm)
valves
communication (AVF)
persistence (of embryonal vessel)

Tabelle 23: Anomalies of major named vessels (aka "channel type" or "truncal" vascular malformations)

Vascular malformations associated with other anomalies

Klippel-Trenaunay syndrome: CM + VM +/- LM + limb overgrowth
Parkes Weber syndrome: CM + AVF + limb overgrowth
Servelle-Martorell syndrome: limb VM + bone undergrowth
Sturge-Weber syndrome: facial + leptomeningeal CM + eye anomalies +/- bone and/or soft tissue overgrowth
Limb CM + congenital non-progressive limb hypertrophy
Maffucci syndrome: VM +/- spindle-cell hemangioma + enchondroma
Macrocephaly - CM (M-CM / MCAP)
Microcephaly - CM (MICCAP)
CLOVES syndrome: LM + VM + CM +/- AVM + lipomatous overgrowth
Proteus syndrome: CM, VM and/or LM + asymmetrical somatic overgrowth
Bannayan-Riley-Ruvalcaba sd: AVM + VM + macrocephaly, lipomatous overgrowth

Tabelle 24: Vascular malformations associated with other anomalies

Provisionally unclassified vascular anomalies
--

Verrucous hemangioma
Angiokeratoma
Multifocal lymphangioendotheliomatosis with thrombocytopenia / cutaneovisceral angiomatosis with thrombocytopenia (MLT/CAT)
Kaposiform lymphangiomatosis (KLA)
PTEN (type) hamartoma of soft tissue / "angiomatosis" of soft tissue

Tabelle 25: Provisionally unclassified vascular anomalies

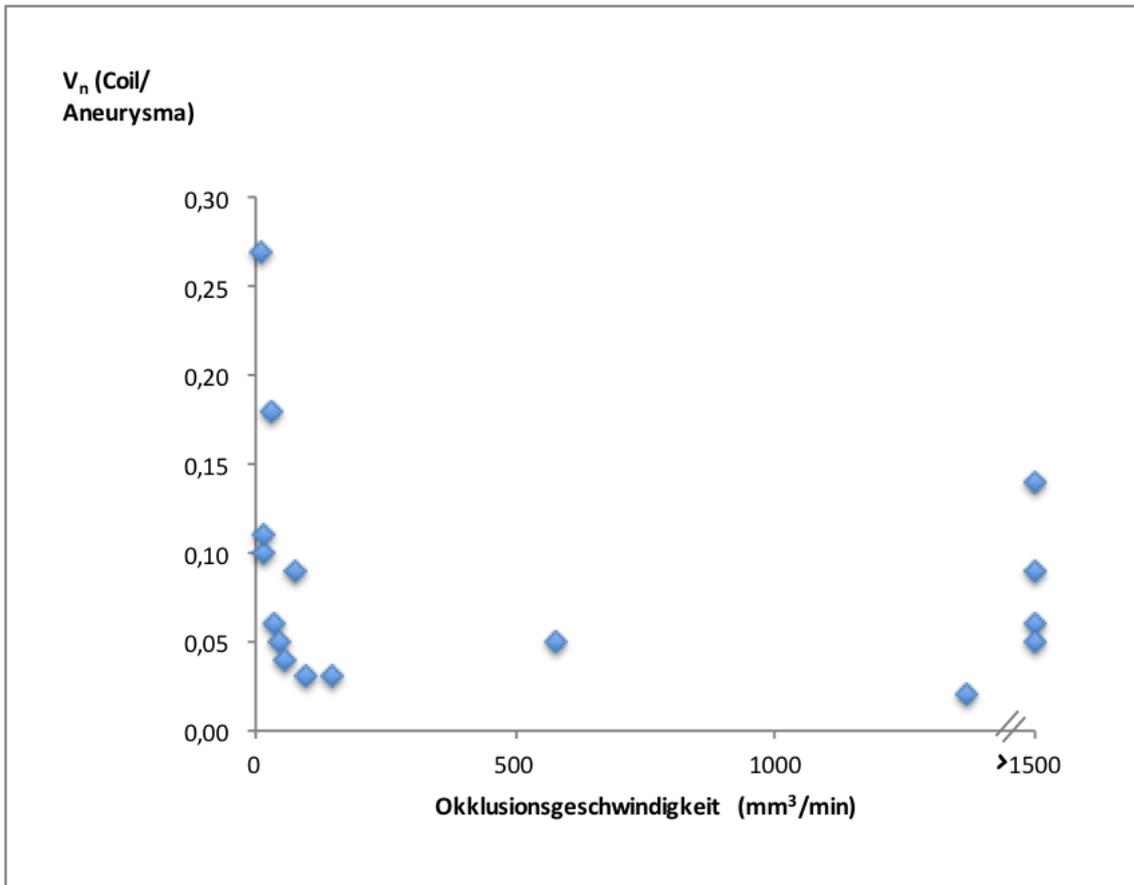


Abbildung 46: Okklusionsgeschwindigkeit [mm³/min] in Abhängigkeit des Volumenverhältnisses (Coil/Aneurysma).
 (Anmerkung: Hydrocoil: Verwendung des max. HydroCoilvolumens gemäß Hersteller 5x des Ausgangsvolumens [44])

8. Danksagung

Prof. Dr. Dr. h.c. Maximilian Reiser FACR, FRCR, Direktor des Instituts für Klinische Radiologie am Klinikum der Universität München möchte ich für die freundliche Überlassung des Themas sowie die Ermöglichung dieser Arbeit danken.

Des Weiteren gilt mein Dank Dr. Tobias Wagershauser, Institut für Klinische Radiologie am Klinikum der Universität München für die ausgezeichnete Betreuung. Vielen Dank für die unkomplizierte, kreative und unermüdliche Unterstützung während der gesamten Arbeit.

Ein ganz besonderer Dank geht an meine Eltern, die mich während des gesamten Studiums stets begleitet und unterstützt haben. Und an meine Geschwister Maximilian und Carolin, für eine unzerstörbare Freundschaft.

Danke Tobias Ruff für so vieles.