

# **Technische Universität München**

**Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie**

**Klinikum rechts der Isar**

(Direktor: Prof. Dr. Claus Zimmer)

## **Flussdynamische Messungen im Gefäßmodell vor und nach Implantation von Flow Divertern zur Therapie von intrakraniellen Aneurysmen: Analyse am Modell einer Arteria cerebri media und einer Arteria basilaris**

**Stefan Christian Weigele**

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen  
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

**Doktors der Medizin (Dr. med.)**

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1.Prof. Dr. Claus Zimmer

2.Prof. Dr. Philipp Paprottka

Die Dissertation wurde am 30.04.2020 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 04.11.2020 angenommen.

Meinem Vater  
Dr. med. Johannes Weigele  
in großer Dankbarkeit gewidmet

# Inhalt

<b>1. EINLEITUNG .....</b>	<b>6</b>
1.1. ANATOMIE.....	6
1.1.1. Anatomie der Arteria basilaris.....	6
1.1.2. Anatomie der Arteria cerebri media .....	7
1.2. ANEURYSMEN.....	11
1.2.1. Begriffserklärung .....	11
1.2.2. Histologie der Arterien.....	12
1.2.3. Einteilung von Aneurysmen.....	13
1.2.3.1. Formalpathogenetische Einteilung .....	13
1.2.3.2. Morphologische Einteilung .....	14
1.2.4. Ruptur eines Aneurysmas .....	16
1.2.5. Nicht rupturierte Aneurysmen .....	17
1.2.6. Epidemiologie der Hirnaneurysmen .....	17
1.2.7. Ursache für die Entstehung intrakranieller Aneurysmen.....	18
1.2.7.1. Hämodynamische Faktoren .....	18
1.2.7.2. Genetische Faktoren .....	18
1.2.8. Lokalisation von Aneurysmen .....	19
1.3. THERAPIE DER HIRNANEURYSMEN .....	20
1.3.1. Konservative Therapie .....	20
1.3.2. Endovaskuläre Therapie .....	20
1.3.2.1. Geschichtliche Entwicklung .....	20
1.3.2.2. Coiling.....	21
1.3.2.3. Verschluss des Aneurysmas mittels Flüssigkeit .....	23
1.3.2.4. Flow Diverter .....	23
1.3.3. Neurochirurgische Therapie .....	25
1.4. DIAGNOSTIK .....	25
1.4.1. Digitale Subtraktionsangiographie (DSA) .....	26
1.4.2. CT-Angiographie (CTA).....	27
1.4.3. Magnetresonanztomographie (MRA) .....	27
<b>2. FRAGESTELLUNG .....</b>	<b>29</b>
<b>3. MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>30</b>
3.1. MODELLE .....	30
3.2. MODELLTECHNIK-GEOMETRIE UND ANATOMIE DER MODELLE .....	30
3.3. HERSTELLUNG DER MODELLE .....	33
3.4. MESSMETHODEN.....	33
3.4.1. Dopplereffekt.....	34
3.4.2. Interferenzmodell .....	34
3.4.3. Optische Anordnung und Funktion des Laser-Doppler-Anemometers.....	36

3.5.	STRÖMUNGSKREISLAUF UND MESSWERTERFASSUNG .....	36
3.5.1.	<i>Strömungskreislauf</i> .....	37
3.5.2.	<i>Messwarterfassung</i> .....	38
3.5.3.	<i>Rheologie der Modellflüssigkeit</i> .....	38
3.6.	VERSUCHSDURCHFÜHRUNG.....	42
<b>4.</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>47</b>
4.1.	ERGEBNISSE DER ARTERIA CEREBRI MEDIA (ACM) .....	47
4.2.	ERGEBNISSE DER ARTERIA BASILARIS (AB) .....	60
<b>5.</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>77</b>
<b>6.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>82</b>
<b>7.</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>84</b>
<b>8.</b>	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>99</b>
<b>9.</b>	<b>TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>102</b>
<b>10.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>103</b>

## Bezeichnungen

$\rho$	Dichte
$\Lambda$	Wellenlänge
$\Phi$	Schnittwinkel der Laser
$\eta$	Viskosität
AB	Arteria basilaris
ACM	Arteria cerebri media
ACP	Arteria communicans posterior
AD Wandler	Analog Digital Wandler
ADP	Adenosindiphosphat
AICA	Arteria inferior anterior cerebelli
c	Schallgeschwindigkeit
ca.	circa
CT	Computertomographie
CTA	Computertomographische Angiographie
CAW	Circulus Arteriosus Willissi
d	Durchmesser
DMSO	Dimethylsulfoxid
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
f	Frequenz
FD	Flow Diverter
He	Helium
IADSA	Intraarterielle digitale Subtraktionsangiographie
ISS	In-Stent Stenose
LDA	Laser-Doppler-Anemometrie
MRT	Magnetresonanztomographie
MRT-A	Magnetresonanzangiographie
n	Brechungsindex
Ne	Neon
Re	Reynoldszahl
SiC	Siliconcarbid
u.a.	Unter anderem
v	Geschwindigkeit
z.B.	Zum Beispiel

# 1. EINLEITUNG

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit den Geschwindigkeitsmessungen und den Geschwindigkeitsveränderungen in Gefäßmodellen vor und nach Implantation von Flow Divertern (FD). Hierzu wurden zwei Silikonmodelle der Arteria cerebri media (ACM) und der Arteria basilaris (AB) angefertigt.

Mit einem Laser-Doppler-Anemometer (LDA) wurden Geschwindigkeitsprofile aufgezeichnet, die es ermöglichen, Strömungsveränderungen durch einen Flow Diverter (FD) gegenüber dem Leermodell (Modell ohne FD) zu quantifizieren. Die Messungen wurden bei einer pulsierenden Strömung durchgeführt.

## 1.1. *Anatomie*

### 1.1.1. Anatomie der Arteria basilaris

Die Arteria basilaris (AB) (siehe Anhang Abbildung 25), welche durchschnittlich eine Länge von 30,27mm und einen Durchmesser von 4,8mm aufweist, ist ein aus der Vereinigung der Vertebralarterien entstehendes Gefäß. Sie erstreckt sich vom pontomedullären bis zum pontomesencephalen Übergang. Im pontomesencephalen Übergang kann sich eine Kompression des Nervus oculomotorius ergeben. Es gehen im Schnitt 8 Abgänge, welche einen Durchmesser von circa 0,1mm bis 0,5mm aufweisen, von der AB ab [1,2,3].

Die folgende Tabelle gibt Aufschluss über Abgänge der AB und die dementsprechenden Versorgungsgebiete [1].

Abgänge aus der Arteria basilaris	Versorgungsbereich
Arteria inferior anterior cerebelli ---->Arteria labyrinthi	Medulla oblongata Pons Plexus choroideus des vierten Ventrikels Cerebellum Innenohr
Arteria pontis (ca. 3-10 Abgänge) a)Rami mediales b)Rami laterales	a)Pons b)Pons/Pedunculus cerebellaris medius
Arteria superior cerebelli a)Ramus lateralis b)Ramus medialis	a)Nucleus dentatus cerebelli b)Pedunculus cerebellaris superior Velum medulare superius Colliculus inferior
Arteria cerebelli posterior	Occipitallappen Hippocampus Thalamus Temporallappen Hypothalamus Plexus choroideus der Seitenventrikel

**Tabelle 1: Abgänge der Arteria basilaris (AB) [1]**

Am Vorderrand der Pons/Fossa interpedicularis teilt sich die AB in die beiden Arteriae cerebri posteriores auf.

Hierbei sind folgende Aufzweigungen möglich [4]:

Aufzweigung der Arteria basilaris	Prozentuelle Häufigkeit
Bifurkation	82,35%
Trifurkation	5,29%
Quadrifurkation	5,88%
Pentafurkation	3,52%
Keine Verbindung	2,94%

**Tabelle 2: Prozentuelle Häufigkeit der Aufzweigungen der Arteria basilaris [4]**

### 1.1.2. Anatomie der Arteria cerebri media

Die Arteria cerebri media (ACM) (siehe Anhang Abbildung 25/26) ist eine Arterie, die aus der Arteria carotis interna stammt. Arteria carotis interna sinistra und dextra erreichen das Schädelinnere über den Canalis caroticus und setzen sich dann als ACM fort. Die ACM gibt um das Chiasma opticum die Arteriae cerebri anteriores ab; diese stehen durch die Arteriae

communicantes anteriores in Verbindung. Mit einem durchschnittlichen Durchmesser von 3,71mm ist die Arteria cerebri media die größte Arterie des Circulus arteriosus Willisii [2,3,5].

In der folgenden Tabelle sind die wichtigsten Daten der ACM zusammengefasst [6]:

Anatomischer Abschnitt der ACM	Mittelwert
Durchmesser der ACM am Ursprung	3,71mm
Länge der ACM bis zur Aufspaltung	17,82mm
Bifurkation bis zur Inselrinde	9,43mm
Abstand Genu bis zur Inselrinde	9,68mm
Durchmesser der Äste nach der Bifurkation/Trifurkation	
Oberer Ast	2,19mm
Unterer Ast	2,26mm
Mittlerer Ast (nur bei Trifurkation)	1,54mm
Länge der Äste nach der Bifurkation/Trifurkation	
Oberer Ast	6,91mm
Unterer Ast	6,11mm
Mittlerer Ast (nur bei Trifurkation)	4,85mm

**Tabelle 3: Anatomischer Abschnitt der Arteria cerebri media (ACM) [6]**

Die ACM kann in vier Segmente (M1-M4) unterteilt werden. Für diese Arbeit sind die Segmente M1 und M2 relevant.

**Segment M1 (Pars sphenoidalis):**

Das Segment M1 hat den Ursprung im Areal der Fissura Sylvii und endet im Bereich der Inselrinde. Hierbei ist eine Aufzweigung der Arterie entweder in eine Bifurkation (88%) oder in eine Trifurkation (12%) möglich. Es wird zwischen einem Teil bis zur Bifurkation/Trifurkation, der über einen Hauptast definiert ist, und einem Teil nach der Aufzweigung, differenziert. Die Bereiche nach der Aufzweigung weisen einen oberen, unteren und einen mittleren Ast (nur bei einer Trifurkation) auf, wobei zu sagen ist, dass ein paralleles Verhältnis zwischen dem oberen und unteren Ast besteht. Die ACM verläuft schlussendlich bis zur Inselrinde; dort vollzieht sie eine 90 Grad Drehung (Genu) und geht somit in das M2-Segment über. Der Hauptast gibt sogenannte „Early Branches“ ab, also Arterien, die vom Hauptast abgehen. Laut Literatur sind circa 72 Abgänge beschrieben. Die Länge dieses Arterienabschnittes beläuft sich auf eine Länge von 16,2mm und eine Dicke von 2,7mm [5,7,8].

Abgänge aus dem M1-Segment	Versorgungsbereich
Arteriae centrales anterolaterales (circa 8 Äste)	Pallidum, Putamen, Teile der Capsula interna und Teile des Caput nuclei caudati
Arteria polaris temporalis	Temporalpol
Arteria temporalis anterior	Temporalpol ---- > Uncus parahippocampalis (Arteria uncalis)

**Tabelle 4: Abgänge aus dem M1-Segment [8]**

**Segment M2 (Pars insularis):**

Im Areal des Limen insulae teilt sich das M1-Segment in zwei, drei oder vier Hauptäste auf. Diese steigen rechtwinklig nach oben auf (Mediaknie).

Die arteriellen Abgänge aus dem M2-Segment werden in zwei Gruppen aufgeteilt:

-Rami temporales corticales superiores

Abgänge aus dem M2-Segment	Versorgungsbereich
Arteria frontobasalis lateralis --->a)Ramus inferior --->b)Ramus externus	a)Frontallappen (laterobasaler Teil) b)Gyrus frontalis medius und inferior
Arteria sulci precentralis	Gyrus precentralis (frontale Hälfte) Gyrus frontalis medius und inferior (hinterer Teil)
Arteria sulci centralis	Gyrus pre- und postcentralis
Arteria parietalis anterior und posterior	Gyrus parietalis Gyrus supramarginalis Radiatio optica
Arteria sulci postcentralis	Gyrus postcentralis (hintere Hälfte)

**Tabelle 5: Rami temporales corticales superiores aus dem M2-Segment [8]**

-Rami temporales corticales inferiores

Abgänge aus dem M2-Segment	Versorgungsbereich
Arteria temporalis anterior	Gyrus temporalis superior
Arteria temporalis media	Temporallappen (mittlerer Bereich)
Arteria temporalis posterior (Arterie der Wernicke Aphasie)	Gyri temporales transversi Sensorisches Sprachzentrum (Wernicke)
Arteria gyri angularis	Gyrus angularis

**Tabelle 6: Rami temporales corticales inferiores aus dem M2-Segment [8]**

Die folgende Tabelle soll noch einen Überblick über die Abgänge aus der ACM ermöglichen:

Abgehende Äste aus der Arteria cerebri media (ACM)	Versorgungsbereich
Arteriae centrales (thalamostriatae) anterolaterales (circa 3-20 dünne Äste) ---> Rami laterales und mediales (Aufteilung nach Endgabelung der Arteria carotis)	Capsula interna, Basalganglien, Capsula externa, Claustrum, Corpus striatum, Thalamus
Arteriae insulares	Lobus insularis
Arteria frontobasalis lateralis (Ramus orbitofrontalis)	Gyrus frontalis inferior, Gyri orbitales
Arteriae temporales (anterior, intermedia, posterior)	Gyri temporales, Operculum temporale
Arteria sulci precentralis	Pars opercularis des Gyrus frontalis inferior, Rinde des Stirnlappens
Arteria sulci centralis	Gyri precentralis und postcentralis
Arteria sulci postcentralis	Gyrus postcentralis und Scheitellappen
Arteria parietalis anterior und posterior	Lobulus parietalis inferior
Arteria gyri angularis	Gyrus angularis

**Tabelle 7: Abgänge der ACM mit dem Versorgungsgebiet zusammengefasst in einer Tabelle [2]**

## 1.2. Aneurysmen

### 1.2.1. Begriffserklärung

Der Begriff Aneurysma stammt aus dem Altgriechischen und bedeutet Aufweitung. In der Medizin sind Aneurysmen Anomalien der Gefäße, welche mit einer Erweiterung der Gefäßwand einhergehen.

Für Aneurysmen relevante Strukturen sind vor allem der Aneurysmahals und der Aneurysmasack.

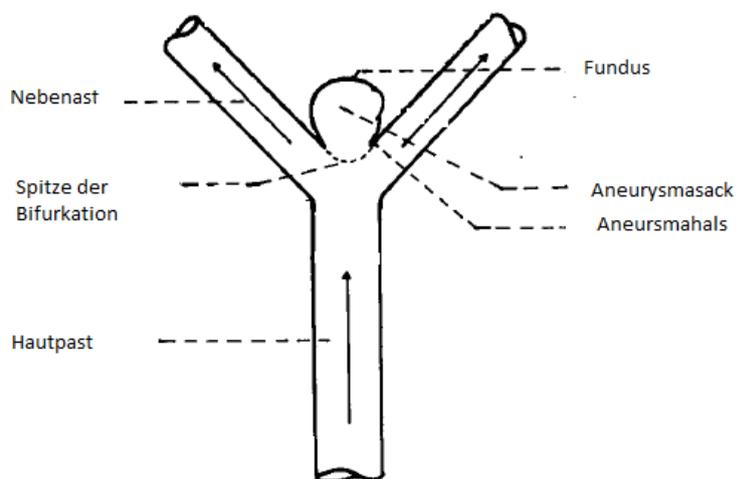


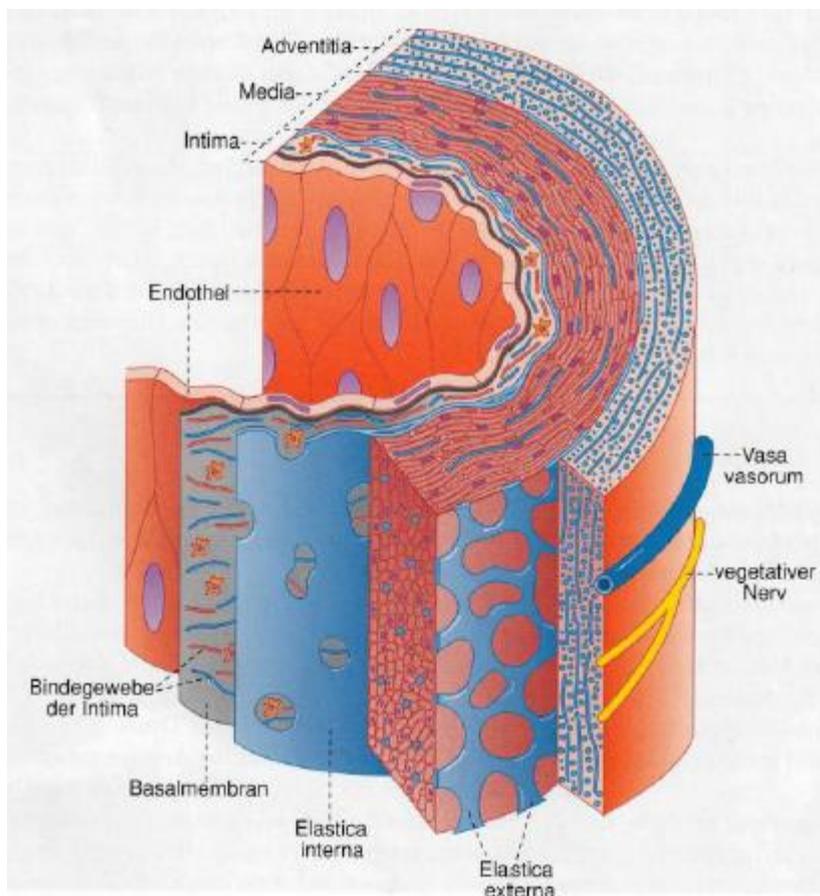
Abbildung 1: Darstellung eines Aneurysmas an einer Bifurkation. Modifizierte Form nach Keedy [9]

## 1.2.2. Histologie der Arterien

Arterienwände bestehen grundsätzlich aus folgenden Schichten (von außen nach innen) [10,11]:

- Tunica adventitia
- Tunica media
- Tunica intima

Die Tunica intima wird zur Tunica media über die *Elastica interna* abgegrenzt. An vielen Arterien ist eine *Elastica externa* zur Abgrenzung zwischen Tunica adventitia und Tunica media [11].



**Abbildung 2: Wandaufbau von Arterien, exemplarisch am Typ einer Arterie vom muskulären Typ [11]**

Die Stabilität der Arterienwände wird vor allem durch die Tunica media, die aus glatten Muskelzellen besteht, ermöglicht.

Die intrakraniellen und extrakraniellen Arterien differenzieren sich in ihrem Aufbau. Bei intrakraniellen Gefäßen ist die Tunica adventitia dünner, es ist nur eine Lamina elastica interna (und keine Lamina elastica externa) vorhanden und die Tunica media ist dünner (circa 50% des ursprünglichen Durchmessers) [10].

### **1.2.3. Einteilung von Aneurysmen**

#### **1.2.3.1. Formalpathogenetische Einteilung**

##### **Aneurysma verum (98%)**

Das Aneurysma verum („echtes Aneurysma“) ist definiert durch eine Dilatation aller Wandschichten. Ursächlich hierfür sind angeborene Mediafehlbildung, Atherosklerose oder Entzündungen. Man kann aufgrund der makroskopischen Form diese wie folgt in sakkuläres Aneurysma, fusiformes Aneurysma, kahnförmiges Aneurysma und serpentiformes Aneurysma differenzieren [12]. Es besteht die Möglichkeit, dass wahre Aneurysmen dissoziieren [13].

##### **Aneurysma spurium (Synonym: Aneurysma falsum) (2%)**

Dieser Aneurysmatyp entsteht meist durch ein Hämatom. Dieses ist meist durch einen traumatisch bedingten Defekt in der Gefäßwand bedingt; daraus resultierend wird dies durch Kompensation in Form einer Kompression durch das umliegende Gewebe bedingt [12].

##### **Aneurysma dissecans**

Die Wandschichten der Media oder der Intima weisen einen Defekt auf; diese spalten sich längs auf, wobei sich zwischen innerer und äußerer Mediawand ein Hämatom bildet. Ursächlich hierfür können sowohl kongenitale Defekte der Gefäßwand als auch traumatische Ereignisse sein [12,13].

### 1.2.3.2. Morphologische Einteilung

#### Sakkuläre Aneurysmen (siehe Anhang Abbildung 46)

Diese entstehen bei einem Defizit an Kollagen im Bereich der Lamina elastica interna und einer Schwäche der Tunica media. Circa 85% der sakkulären Aneurysmen befinden sich im vorderen Kreislauf des Circulus arteriosus Willisii. Mit circa 90% stellen diese die häufigste Form der intrakraniellen Aneurysmen dar [14].

Folgende Arterien sind von sakkulären Aneurysmen häufig betroffen:

Gefäß	Prozentuelle Häufigkeit
Arteria communicans anterior	35%
Arteria carotis communis interna	30%
Arteria cerebri media	22%

**Tabelle 8: Prozentuelle Häufigkeit sakkulärer Aneurysmen [15]**

Multiple Aneurysmen finden sich bei circa 30% der Patienten [15].

Außerdem lassen sich sakkuläre Aneurysmen in Bezug auf die Größe des Aneurysmasackes einteilen:

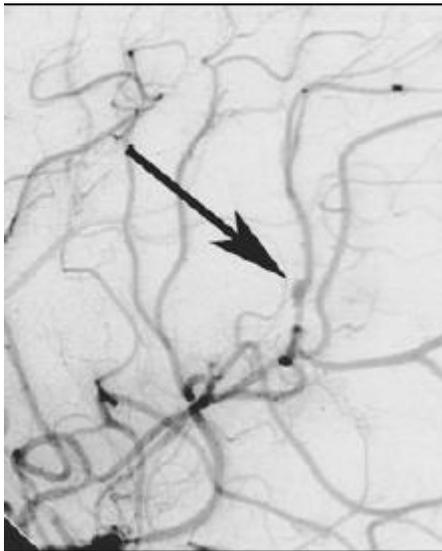
Größe des Aneurysmasackes	Klassifikation
<3mm	Mikro
4-6mm	Klein
7-10mm	Mittel
11-24mm	Groß
>25mm	Giant

**Tabelle 9: Größe des Aneurysmasackes und Klassifikation [16]**

Ferner ist die Struktur des Aneurysmahalses relevant, wobei sich eine Aufteilung in schmalbasige und breitbasige Aneurysmen ergibt. Ab einer Größe von 4mm spricht man von sogenannten breitbasigen Aneurysmen.

### **Fusiforme Aneurysmen (siehe Anhang Abbildung 46)**

Diese werden häufig als nicht sakkuläre Aneurysmen bezeichnet; es kommt ebenfalls zur Ausstülpung der kompletten Wandschicht. Nach Yahia et al. müssen 270° des Lumens des Aneurysmas betroffen sein, um dieses als fusiformes Aneurysma zu bezeichnen [17]. Dieser Aneurysmatyp betrifft circa 3%-13% aller intrakraniellen Aneurysmen. Fusiforme Aneurysmen entstehen durch Arteriosklerose, Störungen im Kollagen- und Elastin-Metabolismus und durch Infektionen [18,19].



**Abbildung 3: Fusiformes Aneurysma der rechten ACM (siehe Pfeil) [20]**

### 1.2.4. Ruptur eines Aneurysmas

Bei einer Ruptur eines Aneurysmas entsteht das klinische Bild einer Subarachnoidalblutung. Diese Form der Blutung stellt einen absoluten medizinischen Notfall mit raschem Handlungsbedarf dar.

Eingeteilt wird die Subarachnoidalblutung (SAB) nach Hunt und Hess:

Grad	Symptome	Perioperative Mortalität
1	Asymptomatisch oder geringe Nacken- und Kopfschmerzen	0-5%
2	Mäßige bis schwere Kopfschmerzen, Nackensteife, keine neurologischen Ausfälle außer Hirnnervenlähmungen	1-10%
3	Schläfrigkeit, Verwirrtheit oder leichte fokale Ausfälle	10-15%
4	Stupor, mäßige bis schwere Hemiparese, eventuell Dezerebrationsstarre und vegetative Störungen	60-70%
5	Tiefes Koma, Dezerebrationsstarre, moribundes Aussehen	70-100%

**Tabelle 10: Subarachnoidalblutung (SAB) nach Hunt und Hess [21]**



**Abbildung 4: Computertomographie (CT) einer Subarachnoidalblutung (SAB) mit Blut in den basalen Zisternen [22]**

### **1.2.5. Nicht rupturierte Aneurysmen**

Unrupturierte Aneurysmen können stumm oder klinisch erscheinen. Symptomatisch werden diese meist durch Kopfschmerzen und Lähmungserscheinungen.

### **1.2.6. Epidemiologie der Hirnaneurysmen**

Die Prävalenz der Hirnaneurysmen wird in Publikationen mit circa 5% beschrieben [23], wobei die Prävalenz von inzidentellen intrakraniellen Aneurysmen auf 1–2% beziffert wird. Bedingt durch die Entwicklung der Computertomographie (CT) und der computertomographischen Angiographie (CTA) Untersuchung, sowie der Magnetresonanztomographie (MRT) und der magnetresonanztomographischen Angiographie (MRT-A) Untersuchung hat sich die Diagnose gehäuft. Mit steigendem Lebensalter steigt auch die Prävalenz in Bezug auf Hirnaneurysmen [23]. Die Prävalenz intrakranieller Aneurysmen wird mit 1-5% angegeben [14].

## **1.2.7. Ursache für die Entstehung intrakranieller Aneurysmen**

Für die Entstehung intrakranieller Aneurysmen gibt es viele Ursachen, wobei die genaue Ursachenkonstellation noch nicht exakt geklärt ist. Es wurden hierüber schon seit mehreren Jahrzehnten Diskussionen geführt [24].

### **1.2.7.1. Hämodynamische Faktoren**

Grundsätzlich werden für die Entstehung von Aneurysmen hämodynamische Faktoren diskutiert. Vor allem an Bifurkationen von Gefäßen kommt es durch das Auftreffen des Blutstromes druckbedingt zu einer Schwächung der arteriellen Wand (Lamina elastica) [9].

Hashimoto et al. konnten 1979 nachweisen, dass Hypertonie und Fließeigenschaften für die Entstehung von Aneurysmen bei Ratten ursächlich sind [25,26]. Sie haben den Zufluss zum Hirnkreislauf unterbunden. Bei variierenden Blutdrücken entstanden Aneurysmen, nachdem eine Hypertonie durch einen Niereninfarkt als auch durch die Applikation von p-Aminopropionitril erzeugt wurde.

Eine andere Studie widerlegte diese Theorie. Pappada et al. zeigten, dass bei einem Verschluss der Arteria carotis durch Stenosen und dadurch entstehender verminderter Blutflussgeschwindigkeit kein erhöhtes Risiko vorhanden ist, ein Aneurysma zu entwickeln [27].

### **1.2.7.2. Genetische Faktoren**

Folgende Erbkrankheiten führen häufig zu intrakraniellen Aneurysmen:

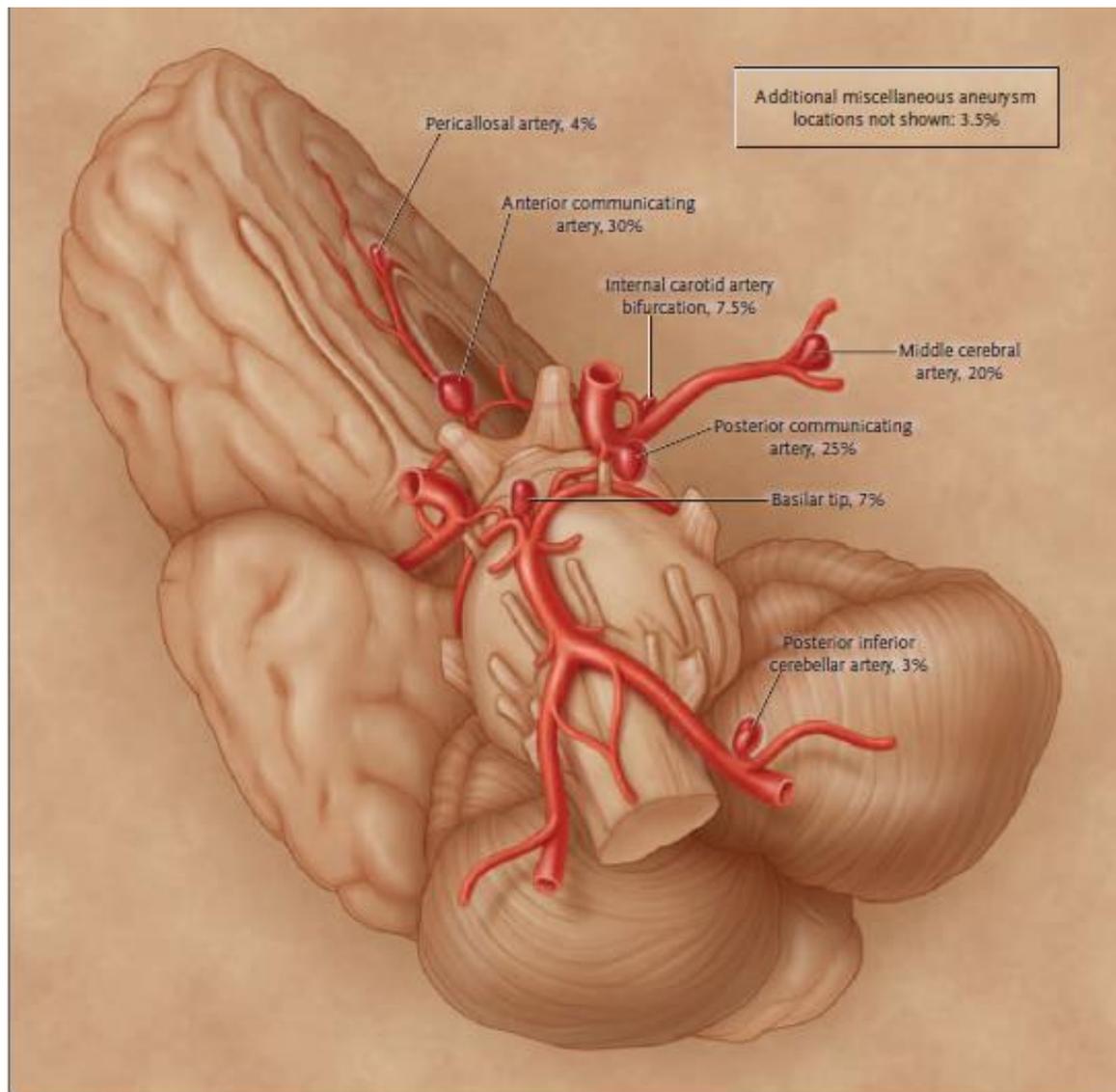
Ehler Danlos Syndrom: Typ-IV des Ehler Danlos Syndroms ist durch verminderte Produktion von Typ III Kollagen bedingt. Dies ist ein Resultat einer Mutation im COL3A1 Gen, das auf 2q31 lokalisiert ist.

Marfan Syndrom: Beim Marfan Syndrom liegt eine Mutation im FBN1 Gen, das auf 15q21 lokalisiert ist, vor. FBN1 kodiert Fibrillin. Dieses ist am Aufbau von Elastin beteiligt [28].

Neurofibromatose Typ 1 und Typ 2 und  $\alpha$ 1-Antitrypsin-Mangel gehören auch dazu [24,29].

## 1.2.8. Lokalisation von Aneurysmen

Circa 80% bis 90% der intrakraniellen Aneurysmen sind im vorderen Stromgebiet lokalisiert. Am häufigsten sind diese an der Arteria communicans anterior, der Arteria carotis interna und der Bifurkation der Arteria cerebri media zu sehen [14,23,30].



**Abbildung 5: Hauptprädisloktionsstellen der intracerebralen Aneurysmen [14]**

Im hinteren Stromgebiet sind Aneurysmen am häufigsten an der Spitze der Arteria basilaris lokalisiert [30].

### **1.3. Therapie der Hirnaneurysmen**

Grundsätzlich müssen rupturierte Aneurysmen immer verschlossen werden. Dies gilt auch für nicht rupturierte Aneurysmen, um präventiv eine Ruptur zu unterbinden.

Die ISUIA-Studie befasst sich mit nicht rupturierten intrakraniellen Aneurysmen und der Wahrscheinlichkeit einer Ruptur [31]. Hierbei kann ein Zusammenhang in Bezug auf folgende Faktoren hergestellt werden: Aneurysmagröße, Lokalisation des Aneurysmas und Form des Aneurysmas [32]. Kleine Aneurysmen (<7mm) im vorderen Kreislauf haben ein sehr geringes Risiko einer Ruptur; das höchste Rupturrisiko kann hier großen, sich im hinteren Kreislauf befindlichen Aneurysmen zugeschrieben werden.

#### **1.3.1. Konservative Therapie**

Bei der konservativen Therapie wird kein Eingriff durchgeführt, sondern mit Hilfe bildgebender Verfahren versucht das Aneurysma darzustellen und zu beobachten. Dies ist vor allem bei kleinen und asymptomatischen Aneurysmen relevant. Hierbei können sogenannte single type Aneurysmen, die einen Durchmesser von weniger als 5mm aufweisen, angeführt werden [33].

#### **1.3.2. Endovaskuläre Therapie**

##### **1.3.2.1. Geschichtliche Entwicklung**

Die endovaskuläre Therapie von intrakraniellen Aneurysmen wurde 1970 das erste Mal von Fedor Serbinenko, einem russischen Neurochirurgen, beschrieben. Er verwendete ablösbare Latexballone, um Aneurysmen abzudichten. Diese Form der Behandlung war nicht ganz ausgereift (unter anderem wegen eines zu kleinen Ballons), so dass es sehr häufig zu einer Reperfusion des Aneurysmas kam [34]. Abgelöst wurde dieses Verfahren 1991 von Guglielmi, der die ersten Therapieversuche mit elektronisch ablösbaren Coils (GDCs=Guglielmi detachable Coils) durchführte. In Deutschland ist dieses Verfahren seit 1995 zugelassen. Im folgenden Abschnitt werden nun die endovaskulären Verfahren genauer erläutert [35].

### 1.3.2.2. Coiling

Coils sind Platinspiralen, die in das Aneurysma eingebracht werden, um dieses zu okkludieren (Abbildung 6 auf Seite 22 und Abbildung 7/8 auf Seite 22/23). Dieser Eingriff wird über die Punktion der Femoralarterie in Vollnarkose (zur Verminderung der Patientenbewegungen) durchgeführt, da die genaue Position der Coils im Aneurysma mittels DSA-Angiographie durchgeführt wird. Ziel des Coiling ist es den Aneurysmasack so mit Coils zu füllen, dass eine Kontrastmittelanreicherung bei der Angiographie nicht stattfindet. GDCs-Coils werden durch Gleichstrom elektrolytisch abgelöst. Ferner gibt es mechanische, thermische und hydraulisch ablösbare Coils. Deren Vorteil besteht darin, dass diese bei einer Fehllage neu positioniert werden können. Coiling ist vor allem für Aneurysmen geeignet, die einen im Verhältnis zum Aneurysmadom kurzen Aneurysmahals haben. Coiling ist besonders wirksam bei schmalbasigen Aneurysmen; bei breitbasigen Aneurysmen besteht jedoch die Gefahr der Protrusion des Coils aus dem Aneurysmasack in das Trägergefäß. Es gibt hierzu sogenannte modifizierte Techniken [35]:

-Stent assisted coiling (siehe Abbildung 6 auf der nächsten Seite):

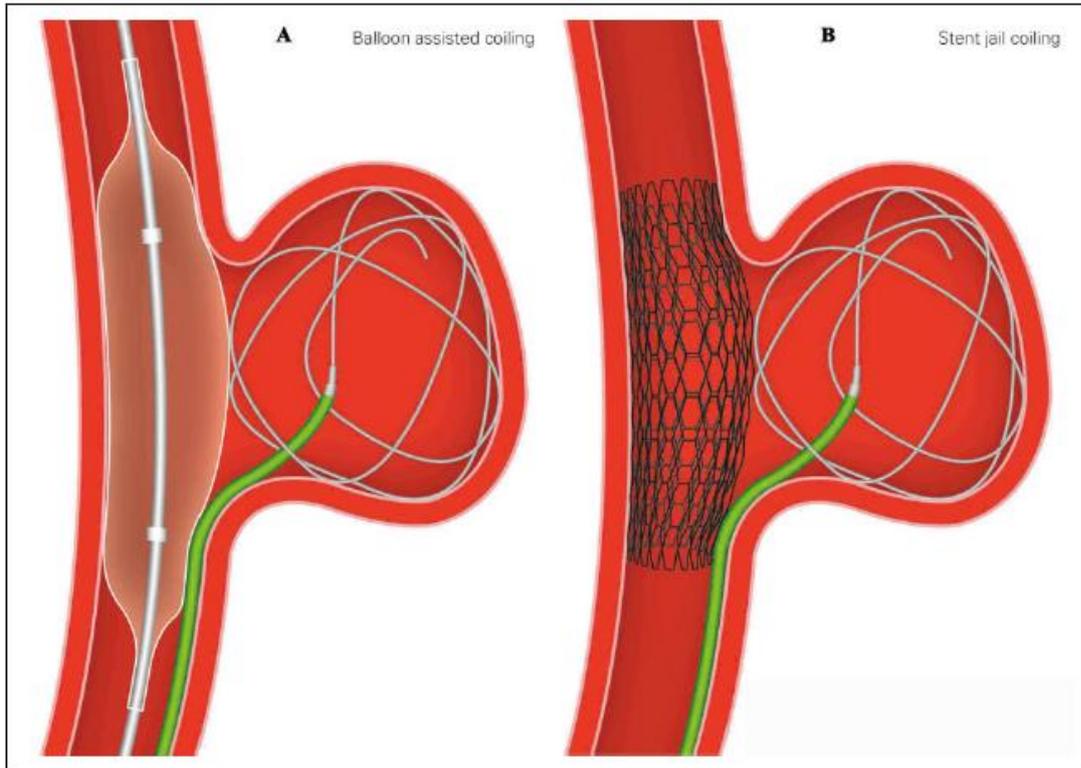
Dazu wird primär ein Stent über dem Aneurysmahals positioniert. Danach werden Coils durch die Maschen des Stent im Aneurysmasack platziert. Der Stent verhindert die Protrusion der Coils in das Trägergefäß.

-Ballon assisted coiling (siehe Abbildung 6 auf der nächsten Seite):

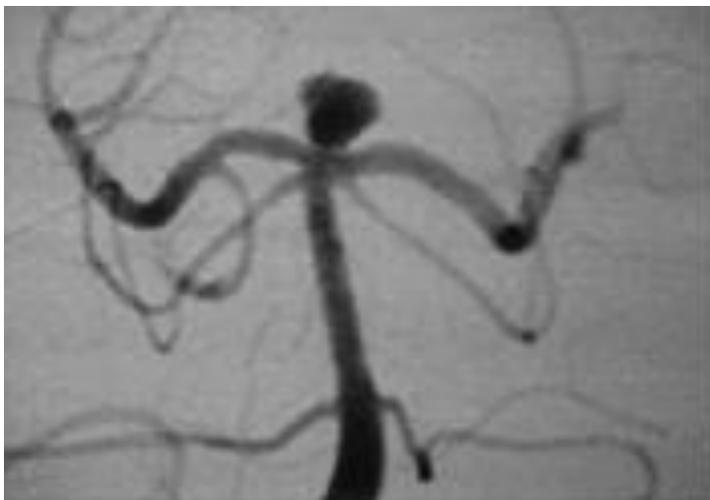
Zuerst werden die Coils im Aneurysmasack platziert. Im Anschluss wird ein Ballonkatheter über dem Aneurysmahals aufgeblasen. Dies soll das Herausgleiten der Coils unterbinden.

Komplikationen des Coiling sind [35]:

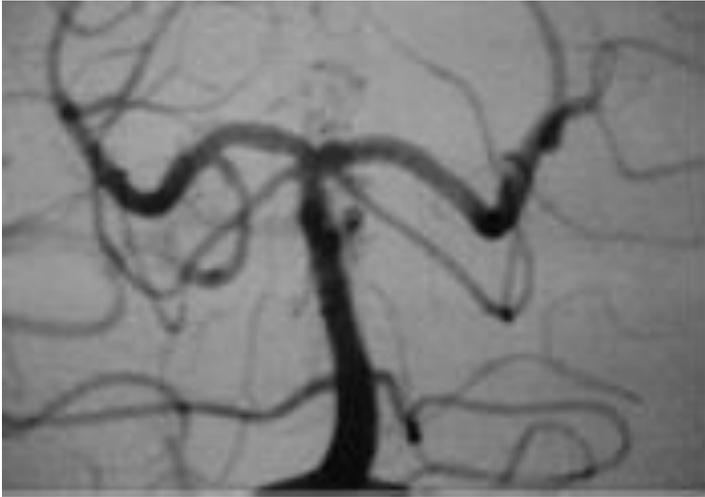
- Thromboembolische Ereignisse (circa 4,4% bis 13,1%)
- Ruptur eines Aneurysmas (circa 2,3% bis 8,8%)
- Mortalität (0,9% bis 3,5%)
- Morbidität (1,1% bis 8,9%)



**Abbildung 6: Ballon assisted und Stent assisted coiling [19]**



**Abbildung 7: Aneurysma der Arteria basilaris im anterior-posterioren Strahlengang [36]**



**Abbildung 8: Coiling des Aneurysmas der Arteria basilaris mit Coils [36]**

### **1.3.2.3. Verschluss des Aneurysmas mittels Flüssigkeit**

Das Aneurysma wird hier mit einer Flüssigkeit (Onyx HD-500: viskös und sekundär aushärtend), welche in das Aneurysma appliziert wird, verschlossen. Sofort nach der Applikation durchgeführte angiographische Messungen zeigten einen Verschluss von circa 90% [37]. Dieser Ansatz ist durch prospektive Studienergebnisse noch nicht belegt [37,38].

### **1.3.2.4. Flow Diverter**

Ein Flow Diverter (FD) ist ein Stent, der sich das Prinzip der Flussumleitung zu Eigen macht. Diese neuroradiologisch-interventionelle Methode stellt einen neuen Ansatz in der Behandlung der intrakraniellen Aneurysmen dar.

Es gibt generell zwei mechanische Varianten bei Flow Divertern:

#### **Ummantelte FD (verschlossene Poren)**

Diese haben das Ziel das Aneurysma sofort zu verschließen und im weiteren Verlauf vom Kreislauf zu isolieren. In der Neuroradiologie haben diese - aufgrund des potentiellen Verschlusses von Gefäßen, die nicht verschlossen werden sollen – keine Anwendung. Ferner sind diese aufgrund der Steifigkeit schwierig in den diffizilen Hirnarterien zu platzieren.

## **Flowdiverter mit einer engen Maschung**

Primär wird eine Verminderung des Blutflusses angestrebt. Im Weiteren soll dann die komplette Stagnation des Blutflusses erfolgen. Diese kann langsam über mehrere Monate verlaufen. Somit wird eine Thrombose des Aneurysmainhaltes angestrebt. Der Blutfluss soll hierbei in den seitlichen Perforatoren und im Hauptast aufrechterhalten werden. Ein wichtiger Vorgang, der den Blutfluss im Hauptast erhält, ist die Neoplasie der Intima. Ziel ist außerdem eine laminare Strömung im Hauptgefäß [39,40,41,42].

Ein wichtiger Aspekt ist die Durchlässigkeit/Porosität des FD. Die Porosität ist das Verhältnis von freier Oberfläche zur Gesamtoberfläche. Augsburg et al. haben gezeigt, dass bei geringer Porosität eine starke Reduktion (circa um 80%) des Blutflusses im Aneurysma erfolgt [2]. Bei höherer Porosität hat dies eine geringere Auswirkung auf die Blutflussgeschwindigkeit [43,44].

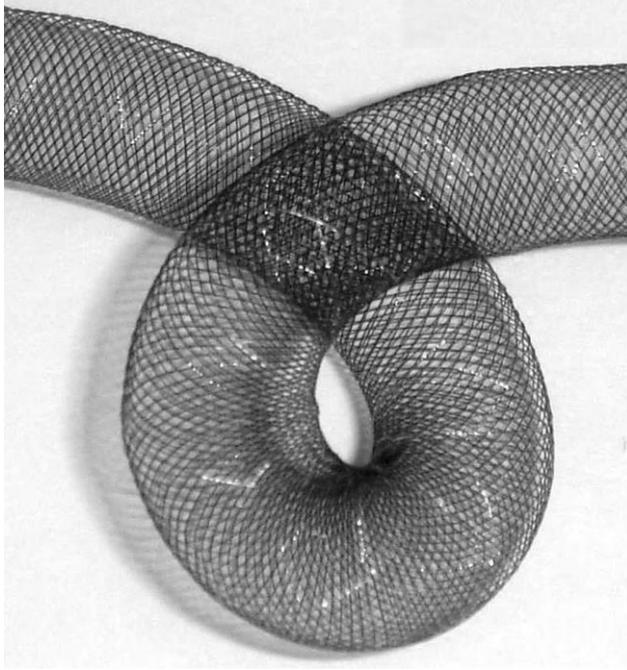
Um dies gewährleisten zu können, ist sowohl die Porosität als auch die Dichte relevant. Anwendung findet diese Technik vor allem bei komplex zu behandelnden Aneurysmen wie beispielsweise fusiformen-, breitbasigen- oder Riesen-Aneurysmen. Das in meiner Arbeit verwendete Modell war ein Silk FD der Firma Abmedica.

Wichtig bei der Behandlung mit FD ist die Antikoagulation, um Thromboembolien und Stentthrombosen zu unterbinden.

Folgende Medikation wird hier verwendet:

- Mehrere Tage vor dem Eingriff 100mg bis 325mg ASS und Clopidrogel 75 mg geben [43].
- Als andere Möglichkeit Stunden vor dem Eingriff 325mg bis 500mg ASS und zusätzlich 300mg bis 600mg Clopidrogel geben [43].

Der Silk Flow Diverter (Balt Extrusion/Montmorency/Frankreich) ist ein selbstexpandierender FD. Er besteht aus 48 Drähten, einer Nitinol Beschichtung (Nickel-Titan Legierung) und röntgendichten Streben aus Platin (35µm) [11-14]. Erhältlich ist dieser in folgenden Längenmaßen mit einem Durchmesser von 2mm bis 5mm und in einer Länge von 15mm bis 40mm [1]. Außerdem besitzt dieser eine Porendichte von 45% bis 60% [45].



**Abbildung 9: Silk Flowdiverter [42]**

### **1.3.3. Neurochirurgische Therapie**

Hierbei wird der Schädel per Kraniotomie eröffnet und der Hals der Aneurysmas mit Hilfe eines Clips abgeklemmt (Clipping), wobei das Trägergefäß erhalten werden soll. Durch diesen Eingriff ist das Aneurysma - wie bei der endovaskulären Therapie - vom Blutkreislauf abgeschnitten. Das Clipping hat sich zu einer erfolgreichen Therapie entwickelt. Man muss jedoch die Mortalität, die bei circa 2,6% liegt, und die Morbiditätsrate, die circa 10,9% beträgt, zur Kenntnis nehmen [43,44,46].

## **1.4. Diagnostik**

Es sind drei Verfahren zur Diagnostik von intrakraniellen Aneurysmen bekannt: CTA, MRA und IADSA/ DSA.

Hierbei kann man sagen, dass durch die Einführung moderner bildgebender Verfahren (CTA/MRA) Aneurysmen mit steigender Häufigkeit oft als Zufallsbefund diagnostiziert werden.

### 1.4.1. Digitale Subtraktionsangiographie (DSA)

Der Goldstandard im Bereich der Diagnostik intrakranieller Aneurysmen stellt die Digitale Subtraktionsangiographie (DSA) dar. Vorteile dieser Methode sind eine hohe Orts- und Zeitauflösung. Ferner kann bei dieser Methode auch gleichzeitig eine Therapie (z.B. Implantation eines FD) durchgeführt werden. Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie ist die Darstellung des Aneurysma tragenden Gefäßes und des Aneurysmahalses. Generell kann man sagen, dass die Risiken einer konventionellen Angiographie eher gering sind. Nichtsdestotrotz kann diese Untersuchungsmethode zu folgenden Problemen führen [14,47]:

- Hämatombildung
- Aneurysmabildung an der Punktionsstelle (Aneurysma spurium)
- neurologische Defizite (u.a. Apoplex)
- allergische Reaktion auf das Kontrastmittel
- Nierenschädigung



Abbildung 10: DSA der rechten Arteria communicans posterior (siehe Pfeil) [48]

### 1.4.2. CT-Angiographie (CTA)

Aneurysmen können mittels CT nach Kontrastmittelgabe in einer dreidimensionalen Darstellung projiziert werden. Die Sensitivität für Aneurysmen, die größer als 3mm sind, ist relativ hoch; bei Aneurysmen unter 3mm vermindert sich die Sensitivität (0,40-0,91). Ein klarer Vorteil der CTA ist die schnelle Durchführbarkeit dieser Untersuchungsmethode (wenige Minuten). Als Nachteil kann man hier die eingeschränkte Einsetzbarkeit – bedingt durch die Kontrastmittelapplikation - bei einer Nierenfunktionsstörung anführen [14].

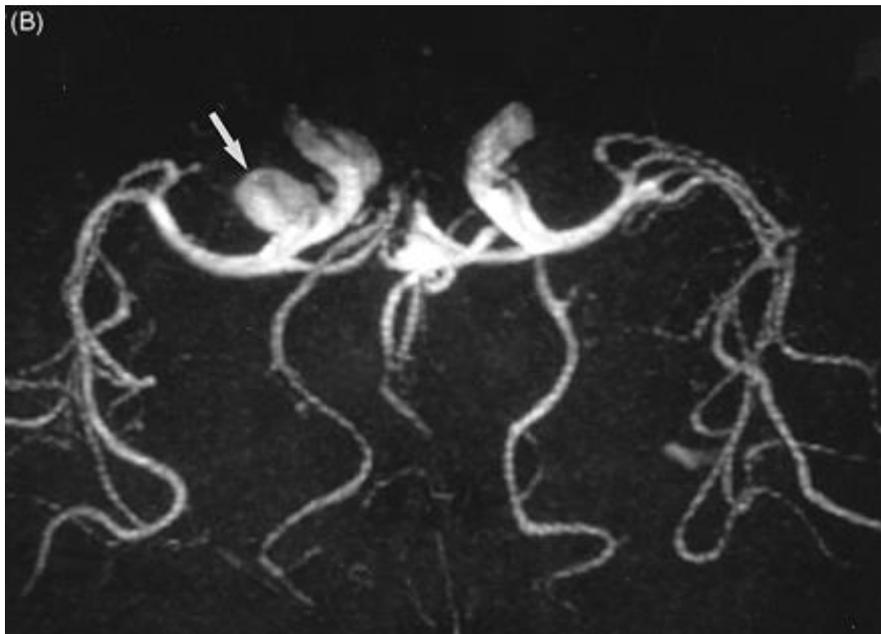


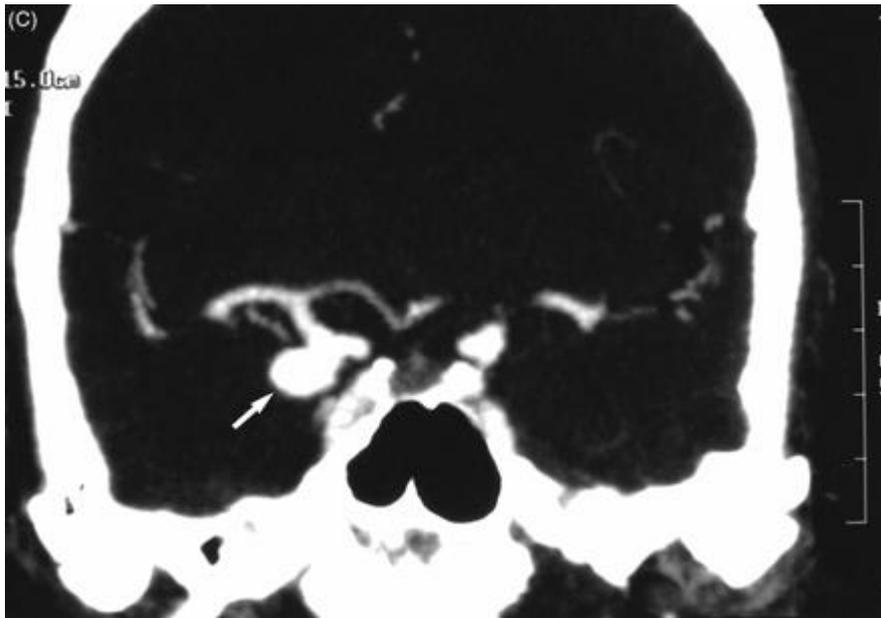
Abbildung 11: computertomographische Angiographie (CTA) der rechten Arteria communicans posterior (siehe Pfeil) [48]

### 1.4.3. Magnetresonanzangiographie (MRA)

Seit der Entwicklung der Magnetresonanztomographie (MRT) haben sich mehrere Sequenzen zur Beurteilung von Hirnaneurysmen entwickelt.

Hierbei sind folgende Techniken anzuführen:

- Time of flight (TOF MRA): Bei dieser Technik muss kein Kontrastmittel appliziert werden.
- Kontrastmittelunterstützte MRA (CE MRA): Applikation von Kontrastmittel (Gadolinium); diese Methode wird als 3D CE MRA für die Darstellung von Aneurysmen empfohlen.



**Abbildung 12: MR-Angiographie der rechten Arteria communicans posterior (siehe Pfeil) [48]**

Ein definitiver Vorteil der MRA und CTA Untersuchung ist die Tatsache, dass diese Verfahren nicht invasiv sind. Ferner können schon sehr kleine Aneurysmen (unter 3mm) gefunden werden [43].

Die geringe Zeit- und Ortsauflösung der CTA Untersuchungsmodalität wurde in den letzten Jahren durch die Entwicklung von 64 bzw. 320 Zeilern und Dual-Source Geräten, mit denen auch 4D Aufnahmen möglich sind, verbessert [14]. Nachteile ergeben sich aus der Röntgenstrahlung und dem jodhaltigen Kontrastmittel.

Der Vorteil der MRA Untersuchung ist die Tatsache, dass diese Untersuchung keine Strahlenbelastung aufweist, wobei die MRA Untersuchung relativ viel Zeit (30 bis 60 Minuten) benötigt.

## 2. Fragestellung

Das Ziel dieser Arbeit ist es, die hämodynamischen Eigenschaften von FD auf das Fließverhalten von Blut an zwei Modellen darzustellen.

Zum einen sollen an einem Modell der Arteria basilaris die Strömungsverhältnisse vor und nach Implantation eines Flow Diverters gemessen werden. Zum anderen ergab sich bei der Arteria cerebri media die Fragestellung der Hämodynamik vor und nach Implantation des Flow Diverters in den beiden Seitenästen und des in der Bifurkation befindlichen Aneurysmas.

Um die Fließeigenschaften des Fluids messen zu können, stand ein komplexer Versuchsaufbau zur Verfügung, welcher im Methodenteil ausführlich diskutiert wird.

## 3. Material und Methoden

### 3.1. Modelle

Zur Durchführung der Versuche wurden Nachbildungen der ACM und der AB verwendet. Die Modelle, die aus Silikonkautschuk bestehen, sind transparent. Überdies ist das berührungslose Messen von Geschwindigkeiten mittels Laser-Doppler-Anemometrie (LDA) möglich. Hergestellt wurden beide Modelle von Dr. (Univ. Padua) Andrea Balasso. Das Verfahren, mit welchem die Modelle angefertigt wurden, ist von Prof. Dr.-Ing. habil. D. Liepsch, Hochschule München, entwickelt worden [49].

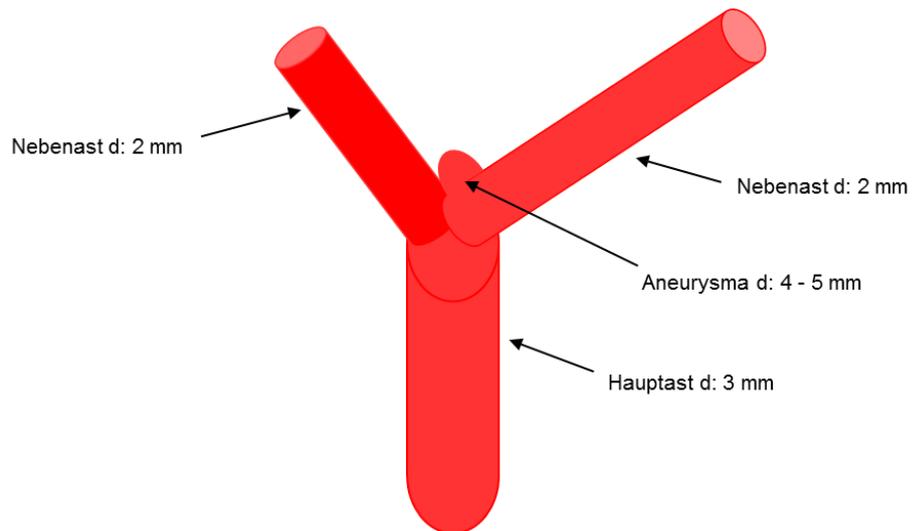
Die Implantation der FD wurde von Herrn Dr. med. S. Prothmann, Chefarzt für Neuroradiologie am Helios Klinikum München West, durchgeführt. Die beiden FD wurden von der Firma Abmedica zur Verfügung gestellt.

### 3.2. Modelltechnik-Geometrie und Anatomie der Modelle

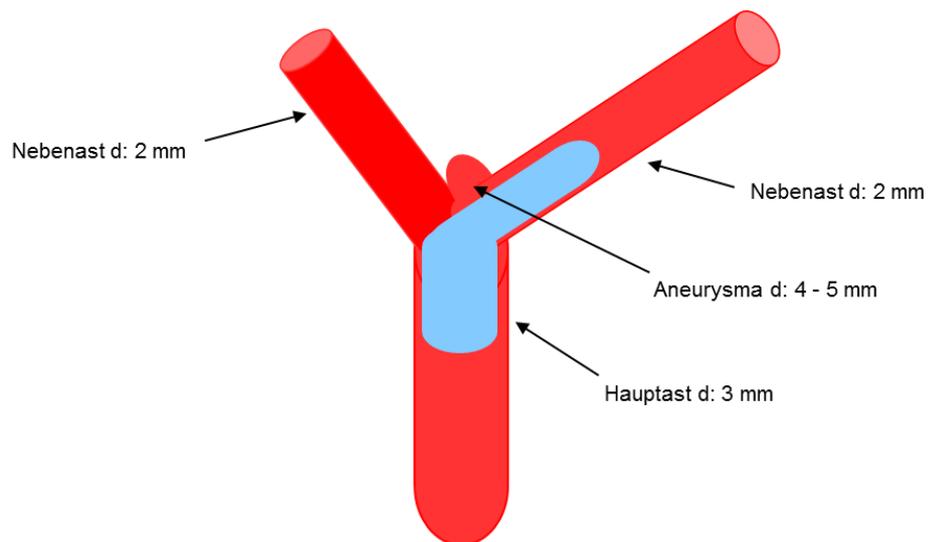
Um physiologische Strömungsverläufe zu simulieren, sollten die Modelle folgende Eigenschaften erfüllen.

**Arteria cerebri media (ACM):** Laut Literatur (im Eingangsteil bereits erörtert) durchschnittlicher Durchmesser des Hauptastes betrug 3,71mm. Das verwendete Modell hatte einen Durchmesser von 3mm. Die Nebenäste hatten laut Literatur einen Durchmesser von ca. 2,2mm. Bei dem verwendeten Modell hatten der obere und untere Ast einen Durchmesser von circa 2mm. Dies entspricht der realen Anatomie. Das Aneurysma hatte folgende Parameter: Aneurysmahals: 4mm, Aneurysmasack: 4,5mm und Höhe des Aneurysmas: 4,5mm. Außerdem wies das Modell der ACM einen Öffnungswinkel zwischen den Seitenästen von 85° auf und einem sich in der Bifurkation befindlichen Aneurysma (siehe Anhang Abbildung 26).

ACM ohne Flow Diverter (Abbildung 13 und Abbildung 32) und mit Flow Diverter (Abbildung 14 und Abbildung 38). Verwendet wurde für die ACM ein Silk FD (Ø 3mm/25mm Länge) der Firma Abmedica.



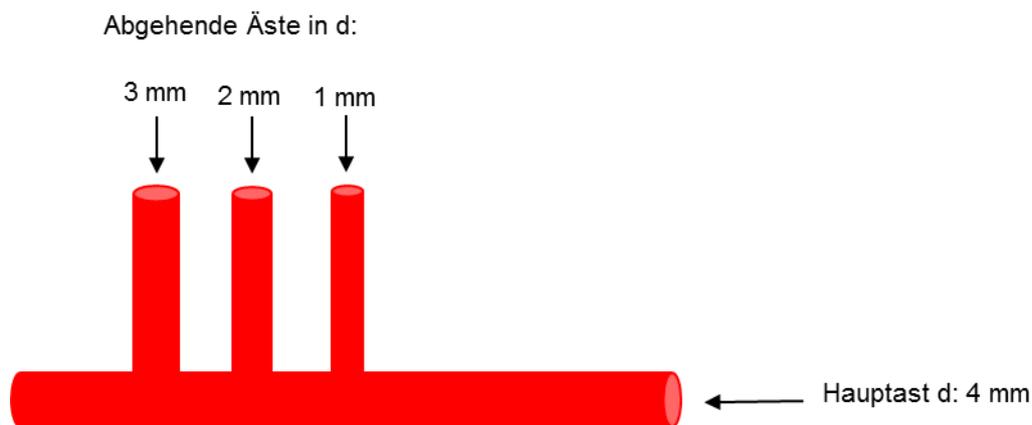
**Abbildung 13: Modell einer Bifurkation einer Arteria cerebri media ohne FD**



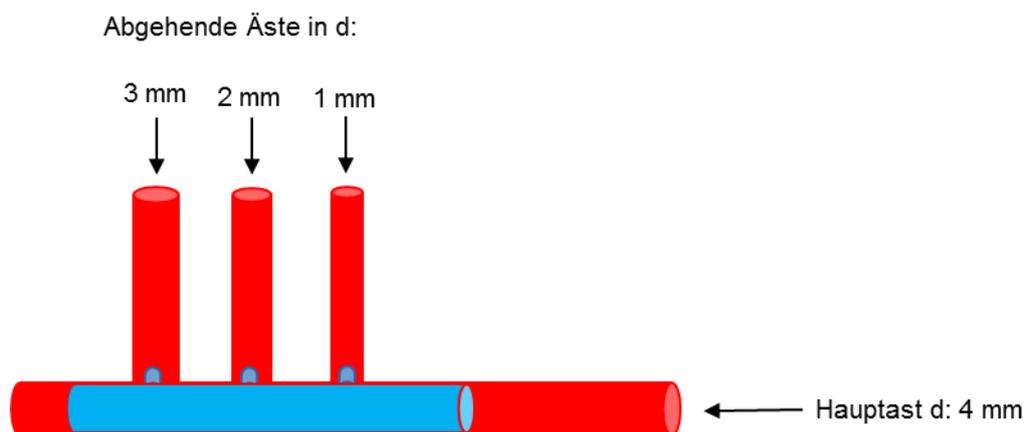
**Abbildung 14: Modell einer Bifurkation einer Arteria cerebri media mit FD**

**Arteria basilaris (AB):** Laut Literatur hatte die AB einen Durchmesser des Hauptastes von circa 4,8mm. Das verwendete Modell hatte einen Durchmesser von 4mm. Dies entspricht der realen Anatomie. Die Nebenäste hatten laut Literatur einen Durchmesser von 0,1mm bis 0,5mm. Bei dem verwendeten Modell wurden folgende Durchmesser gewählt: 1mm, 2mm und 3mm. Die Perforatoren konnten aus technischen Gründen nicht dünner hergestellt werden. Für die AB wurde ein Silk FD ( $\varnothing$  4mm/30mm Länge), ebenfalls der Firma Abmedica, verwendet.

Hier ist ein Modell der AB ohne Flow Diverter (Abbildung 15 und Anhang Abbildung 35) und mit Flow Diverter (Abbildung 16 und Anhang Abbildung 36) aufgezeichnet:



**Abbildung 15: Modell einer Arteria basilaris mit drei abgehenden Seitenästen ohne FD**



**Abbildung 16: Modell einer Arteria basilaris mit drei abgehenden Seitenästen mit FD**

### **3.3. Herstellung der Modelle**

Die Technik der Herstellung der Modelle wurde an der Fachhochschule München im Labor für Biomechanik von Prof. Liepsch [49] entwickelt.

1. Zuerst wird die sogenannte Kernform (siehe Anhang Abbildung 30/31) gebildet [50,51].
2. Diese Kernform wird mit Silikonspray benetzt. Im Anschluss wird diese Form mit geschmolzenem Modellwachs gefüllt. Diese beiden Kernformen werden dann in einem Ofen bei circa 50°C temperiert. Zur gleichen Zeit wird das Modellwachs vorbereitet; hierbei verhindert das Rühren ein sogenanntes Entmischen; bei circa 75°C bis circa 90°C wird das Wachs in die Kernform eingefüllt. Die Bildung von Luftblasen können durch gleichmäßiges Einfüllen, durch Beklopfen der Form und durch leichtes Pendeln der Form unterbunden werden. Man erhält nun – nach dem Abkühlen des Wachses (meist nach circa einer Stunde) - den sogenannten Wachskern (siehe Abbildung 28). Dieser Wachskern wird auch als Negativ bezeichnet [51,52].
3. Dieser Wachskern wird – nach dem vorsichtigen Entgraten - an einem rotierenden Motor (siehe Anhang Abbildung 29) befestigt; dann wird der Wachskern mit einem Schutzfilm (SF 18) gleichmäßig übergossen; anschließend wird dieses für etwa 15 Minuten getrocknet. Nun erfolgt die Herstellung des Zweikomponenten-Silikongemisches (Elastosil RT 601 der Firma Wacker Chemie AG). Hierbei sollte das Verhältnis der Komponente A zur Komponente B mit dem Verhältnis 9:1 erreicht werden. Wichtig ist, dass möglichst wenig Luft in dieses Gemisch gelangt. Durch eine Vakuumpumpe (siehe Anhang Abbildung 45) werden Lufteinschlüsse entfernt. Nun wird das Modell gleichmäßig benetzt, wobei das Modell langsam rotieren sollte, um die Gleichmäßigkeit zu gewährleisten. Dies wurde dreimal wiederholt [51].
4. Anschließend wird der Wachskern bei einer erhöhten Temperatur (circa 75°C) aus dem Modell herausgeschmolzen; somit erhält man das fertige Modell (siehe Abbildung 32). Ferner wird das Modell zur weiteren Reinigung in Alkohol (Isopropanol) eingelegt [50,51,52].

### **3.4. Messmethoden**

Die Laser-Doppler-Anemometrie (LDA) stellt ein Messverfahren dar, welches das berührungslose Messen von Teilchengeschwindigkeiten zulässt. Es wird weder die Strömung selbst, noch die Eigenbewegung der Gefäßwände verändert, was einen klaren Vorteil bietet. Ferner ist dieses Messverfahren gut justierbar, unabhängig von Temperaturschwankungen und besitzt ein hohes räumliches (70µm) und zeitliches (1ms) Auflösungsvermögen. Demzufolge ist keine Eichung nötig.

Die Transparenz des zu untersuchenden Systems ist eine Grundvoraussetzung zur Anwendung dieser Technik. Somit müssen für die Strahlen des Lasers das Fluid und die Modellwände durchgängig sein. Überdies werden dem Fluid TiO<sub>2</sub>-Teilchen zugemischt. Diese verändern die Viskosität des Fluids nicht, sind schlupffrei und ermöglichen die Geschwindigkeitsmessungen.

Die Laser-Doppler-Anemometrie wird bei Liepsch ausführlich beschrieben [49,53,54,55]. Die Graphiken und Herleitungen, die im Folgenden aufgeführt werden, entstammen aus der Dissertation von Dr. Claus Weigand [56].

Das Prinzip der Laser-Doppler-Anemometrie basiert auf dem Dopplereffekt und den Interferenzeigenschaften des Lichtes.

### **3.4.1. Dopplereffekt**

Der Dopplereffekt beschreibt die Frequenzverschiebung, wenn ein Empfänger (Beobachter) Wellen eines sich relativ zu ihm bewegenden Senders empfängt [57]. Aus diesem Prozess lässt sich die Geschwindigkeit des Senders berechnen. Hierbei symbolisieren die sich im Fluid befindenden TiO<sub>2</sub>-Teilchen den Sender. Trifft nun das Laserlicht auf die Teilchen, so senden diese eine um die Dopplerfrequenz  $f_d$  veränderte Lichtfrequenz aus. Es besteht eine lineare Proportionalität zwischen der Dopplerfrequenz und der Geschwindigkeit der Streuteilchen. Für die Frequenz des Streulichts gilt folgender mathematische Zusammenhang:

$$f_{\text{Streulicht}} = f_{\text{Laser}} + f_{\text{Doppler}}$$

Die Frequenzänderung des Laserlichts lässt sich nicht quantifizieren. Somit kann auch daraus die Dopplerfrequenz nicht direkt berechnet werden. Hierzu wird die Interferenzeigenschaft des Lichtes als elektromagnetische Welle verwendet [50,51,56].

### **3.4.2. Interferenzmodell**

Interferenz wird definiert als Überlagerung zweier Wellen gleicher Wellenlänge an einem Ort [57]. Es werden weder Frequenz, Amplitude noch die Phase einer einzelnen Welle durch die Existenz von anderen Wellen verändert [50]. Nun werden bei der LDA zwei Laserstrahlen, welche gleichfrequent sind, geschnitten (siehe Abbildung 33 und 34). Es entsteht somit ein Interferenzbild (siehe Anhang Abbildung 44). Aus diesem lässt sich nun über eine mathematische Ableitung, die im folgenden Abschnitt dargelegt wird, die Geschwindigkeit bestimmen. Folgende Herleitung ist der Masterarbeit von Ulrich Klose entnommen [51]. (Abbildung 44)

$$x = \frac{\lambda}{\cos(\Phi/2)} \quad (\text{I})$$

$$\text{Mit } \tan(\Phi/2) = \frac{x}{2b} \quad (\text{II})$$

Somit resultiert durch Auflösen nach b (Streifenbreite) aus den beiden Gleichungen (a) und (b):

$$b = \frac{\lambda}{2 \tan(\frac{\Phi}{2}) \cos(\frac{\Phi}{2})} = \frac{\lambda}{2 \sin(\frac{\Phi}{2})} \quad (\text{III})$$

$$\lambda = \frac{c}{f_{\text{Laser}}} \quad (\text{IV})$$

für die Streifenbreite b:

$$b = \frac{c}{2 f_{\text{Laser}}} \frac{1}{\sin(\frac{\Phi}{2})} \quad (\text{V})$$

Aus (I) und (V) ergibt sich für die Geschwindigkeit folgender Zusammenhang:

$$v_x = b \cdot f_{\text{Doppler}} = \frac{c}{2 \sin(\frac{\Phi}{2}) f_{\text{Laser}}} f_{\text{Doppler}} \quad (\text{VI})$$

$$\tan \frac{\Phi}{2} = \frac{\text{Strahlenabstand}}{2 \text{ Brennweite}} = \frac{s}{2f} \quad (\text{VII})$$

$$(\Phi/2) = \arctan s/2f$$

Mit  $(\Phi/2)$  aus (VIII) und den Daten des Lasers

$$\lambda = 632.8 \cdot 10^{-9} \text{ [m]}$$

$$f = 0.05 \text{ [m]}$$

$$s = 0.03 \text{ [m]}$$

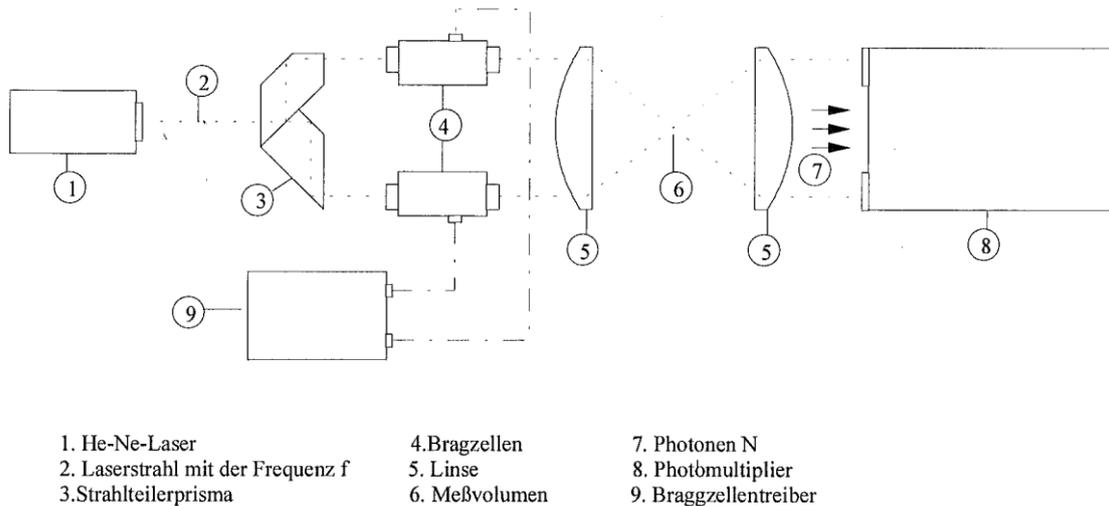
ergibt sich für b (Streifenbreite) folgender Wert:  $b = 1.10110 \cdot 10^{-6} \text{ m}$

Daraus resultierend kann man die Strömungsgeschwindigkeit ( $v_x$ ) mit der Dopplerfrequenz ( $f_{\text{Doppler}}$ ) bestimmen:

$$v_x = 1.10110 \cdot 10^{-6} \cdot f_{\text{Doppler}} \text{ (m/s)}$$

Bei einer Dopplerfrequenz von 908.18 kHz ergibt sich eine axiale Geschwindigkeit von 1.0 m/s.

### 3.4.3. Optische Anordnung und Funktion des Laser-Doppler-Anemometers

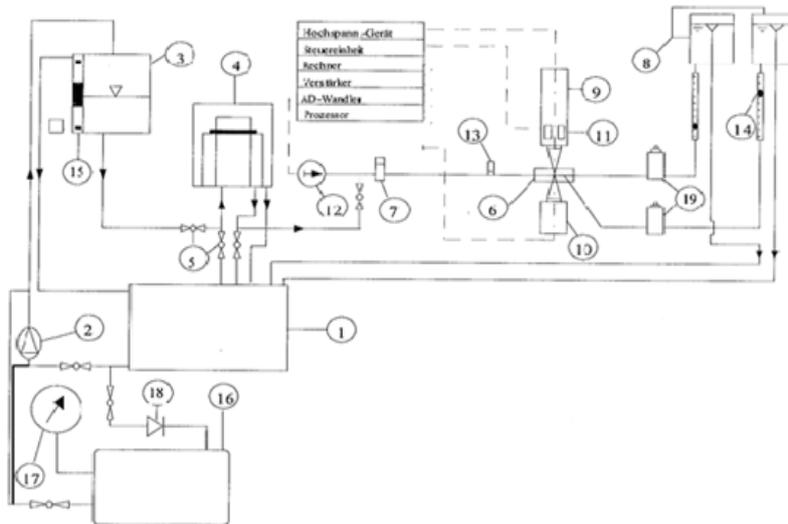


**Abbildung 17: Schema des LDA Systems (Firma Polytech AG)**

Zuerst wird vom He-Ne-Laser (1) ein Laserstrahl erzeugt, welcher eine Leistung von  $P=5\text{mW}$  und eine Wellenlänge ( $\lambda$ ) von  $632,8\text{nm}$  aufweist. Dieser Laserstrahl wird durch ein Strahlteilerprisma (3) in zwei Belichtungsstrahlen mit gleicher Intensität aufgeteilt. Durch die Braggzellen (4) wird die Richtung der Teilchen bestimmt. Hierbei wird die Frequenz einer der beiden Strahlen verändert (geschiftet) und das Interferenzbild in Bewegung versetzt. Durch die Sammellinse (5) werden die beiden Strahlen in einem gemeinsamen Punkt (Brennpunkt) zum Schnitt gebracht. In diesem Punkt befindet sich das Messvolumen (6) für die Geschwindigkeitsmessung. Eine Blende vor dem Photomultiplier (siehe Abbildung 18) verhindert es, dass Hauptstrahlen eindringen. Somit gelangt nur die verbleibende Streustrahlung (7) in den Photomultiplier (8). Dort werden die Photonen in elektrische Spannung verwandelt, welcher die Dopplerfrequenzinformation enthält. Nun wird dieser Anodenstrom an einen Signalprozessor weitergeleitet, der dies in ein AD Signal transformiert [52,56].

### 3.5. Strömungskreislauf und Messwerterfassung

Für den Versuchsaufbau sind zum einen ein Strömungskreislauf und zum anderen eine Messwerterfassungsanlage relevant.



- |                         |                           |                    |                      |
|-------------------------|---------------------------|--------------------|----------------------|
| 1.)Vorratsgefäß         | 2.)Kreiselpumpe           | 3.)Hochbehälter    | 4.)Überlaufgefäß     |
| 5.)Hähne                | 6.)Modell                 | 7.)Windkessel      | 8.)Reguliergefäß     |
| 9.)He-Ne Laser          | 10.)Photomultiplier       | 11.)Braggzellen    | 12.)Herzpumpe        |
| 13.)Druck-<br>Aufnehmer | 14.)Durchfluss-<br>Messer | 15.)Regelschwimmer | 16.)Überlaufbehälter |
| 17.)Manometer           | 18.)Rückschlagventil      | 19.)Windkessel     |                      |

**Abbildung 18: Strömungskreislauf und Messwerterfassung nach Moravec [58]**

### 3.5.1. Strömungskreislauf

Die Flüssigkeit wird durch eine Pumpe (2) aus dem Überlaufbehälter (16) in den Hochbehälter befördert. Als nächstes fließt das Glycerin-Wasser-Separan Gemisch vom Hochbehälter (3) in das Überlaufgefäß (4). Ein konstanter statischer Druck wird durch den Höhenunterschied zwischen den Regulierbehältern (8) und dem Überlaufgefäß, welches bezüglich seiner Höhe verstellt werden kann, ermöglicht. Somit können verschiedene Druckverhältnisse erzeugt werden. Zu viel gefördertes Fluid wird über eine Überlaufleitung in das Vorratsgefäß transportiert. Die Flüssigkeit gelangt nun über eine Schlauchleitung zur Herzpumpe (12) und dann zum Windkessel (7), welcher die physiologischen Blutgefäße nachahmt. Das Modell (6) wird über eine Einlaufstrecke, die so konzipiert wurde, dass sich eine deutliche laminare

Strömung ausbilden kann. Nun ist es möglich den Druck, welcher in der Einlaufstrecke herrscht, zu messen. Hierzu sind in das System zwei Druckaufnehmer installiert worden. Wenn man den weiteren Verlauf der Flüssigkeit betrachtet, so fließt diese nach der Einlaufstrecke durch das Modell (6). Dieses ist in einen Plexiglastasten eingebaut (siehe Anhang Abbildung 34-37). Als nächste Station des Fluids kann der Windkessel (19) Reflexionen, welche bei pulsierender Strömung zu erwarten sind, abfangen. Nach dem Windkessel strömt die Flüssigkeit über den Schwebekörperdurchflussmesser, der eine Quantifizierung des Volumenstroms in g/min ermöglicht, zu den Regulierbehältern (8) und dann wieder zurück in das Auffanggefäß. Die Regulierbehälter lassen durch eine Höhenverstellung eine Einstellung des Volumenstroms zu.

Es besteht die Option entweder eine stationäre oder eine pulsatile Strömung zu erzeugen. Letztere lässt sich durch eine Membrankolbenpumpe (Herzpumpe) (12), die eine oszillierende Strömung überlagert, erzeugen [56].

### **3.5.2. Messwerterfassung**

Das Modell ist auf einem Verschiebetisch (siehe Anhang Abbildung 39), der beweglich ist, montiert. Dieser Verschiebetisch fungiert als Koordinatentisch. Es ermöglicht sich eine - in Bezug auf das Modell - vertikale, horizontale und axiale Einstellung. Diese Einstellung ist sowohl manuell als auch automatisch durchführbar. In der Versuchsanordnung sind die jeweiligen Modelle in einem Modellkasten zwischen einem He-Ne-Laser ( $\lambda=632,8\text{nm}$ ) [9]/Braggzellen [11] (siehe Anhang Abbildung 40) und einem Photomultiplier [10] (siehe Anhang Abbildung 41) befestigt. Der Modellkasten, der aus Plexiglas besteht, ist in alle Richtungen transparent. Um einen Brechungsindex ( $n=1,409$ ) zu erreichen, wird der Modellkasten mit einem Glycerin-Wasser-Gemisch gefüllt. Somit wird der Laserstrahl nicht durch andere Brechungsindizes abgelenkt. Ein Signalprozessor ist an den Photomultiplier angeschlossen. Dieser verwandelt die auftretenden Dopplerfrequenzen zu einem Spannungssignal. Zur weiteren Computerverarbeitung wird mit Hilfe des AD-Wandlers dieses in ein Digital-Signal transformiert. Ferner ist ein Koordinatentisch vorhanden. Dieser lässt sich manuell in horizontaler und axialer Richtung ( $5\mu\text{m}$  Abstände) verstellen. Um eine Verschiebung in vertikaler Richtung zu gewährleisten, ist ein Hebe- und Senktisch vorhanden. Mit diesem kann man mit einer Genauigkeit von  $0,2\text{mm}$  in z- und von  $0,165\text{mm}$  in y-Richtung messen [56].

### **3.5.3. Rheologie der Modellflüssigkeit**

Blut kann generell nicht für LDA Messungen verwendet werden, da die Laserstrahlen des LDA von den roten Blutzellen absorbiert werden. Somit muss eine andere Flüssigkeit für die Messungen verwendet werden.

Die rheologischen Eigenschaften des Blutes werden generell von zwei Faktoren beeinflusst:

1. Plasma mit Newtonschem Fließverhalten
2. Hämatokrit-Wert (Anzahl der Blutzellen am Blutvolumen)

Die Viskosität des Blutes (siehe Abbildung 19 auf Seite 40) wird durch die Konzentration der Blutzellen bestimmt. Bei geringen Schergefällen besteht die verstärkte Neigung zur Aggregation. Somit führt dies zu einem Anstieg der Blutviskosität. Daraus resultierend findet bei hohen Schergefällen eine Desaggregation statt. Somit ergibt sich, dass sich Blut bei hohen Scherraten wie ein Newtonsches Fluid verhält. Bei niedrigen Scherraten weist Blut ein nicht Newtonsches Fließverhalten auf. Somit muss eine Flüssigkeit verwendet werden, die die Fließeigenschaften von Blut aufweist. Das Blut wird dabei als nicht Newtonsches Fluid aufgefasst [54,59,60].

Folgende Faktoren des Fluids sind für die Simulation des Strömungskreislaufes relevant:

- a) Das Fluid sollte die Fließeigenschaften des Blutes bei Körpertemperatur (37°C) bei Temperatur im Labor (Zimmertemperatur von 21°C) erreichen.
- b) Der Laserstrahl darf vom Fluid nicht absorbiert werden. Die Versuchslösung muss somit transparent sein.
- c) Der Brechungsindex muss wegen der LDA-Messmethode dem des Silikonkautschuk des Modells ( $n=1.409$ ) angepasst sein.

Als Fluid wurde eine 58 prozentige Wasser-Glycerin Mischung verwendet. Diese wurde mit 0,013 Massenanteilen Separan AP 45 und mit 0,016 Massenanteilen Separan AP 302 versetzt. Separan ist ein Polyacrylamid. Dieses ist ein synthetisches, anionisches und organisches Flockungsmittel. Polyacrylamid fungiert hierbei als Gelbildner; somit kann die Viskosität des Fluids verändert werden [61].

Als Streuteilchen für das Laserlicht werden TiO<sub>2</sub> Teilchen verwendet.

Um keine abweichenden Messergebnisse in Kauf zu nehmen, wird der Brechungsindex des Fluids mit Hilfe des Refraktometers kontrolliert [1].

Nachdem die Flüssigkeit hergestellt worden war, ergab sich eine Viskosität von circa 10 mPa; Blut weist eine Viskosität von circa 4,4 mPa auf. Nun stellt sich die Frage, warum wir nicht eine Flüssigkeit hergestellt haben, die genau die gleichen Parameter wie Blut enthält. Dies ist nicht möglich, da der Brechungsindex ( $n=1,41$ ) für die Messungen passen muss (siehe Abbildung 19 auf Seite 40) [61].

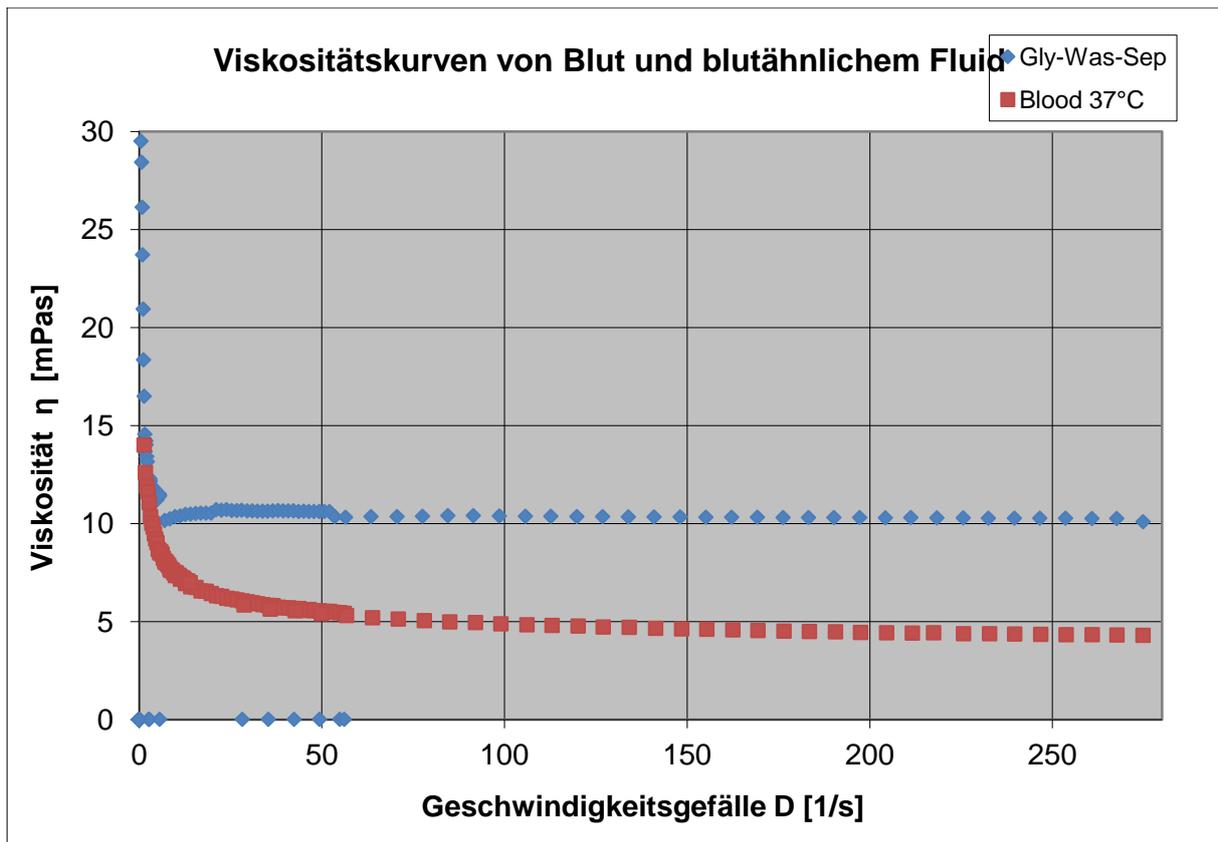


Abbildung 19: Viskosität des Blutes (rote Kurve); Viskosität des Fluids (blaue Kurve)

Nun resultierten in den durchgeführten Messungen unterschiedliche Viskositäten zwischen Blut und dem Fluid. Somit ergeben sich auch andere Geschwindigkeiten. Dies lässt sich am folgenden Ansatz erläutern. Wir arbeiteten mit den gleichen Reynoldszahlen.

Die mathematischen Gleichungen beider Reynoldszahlen lassen sich gleichsetzen und man erhält dann folgenden Ansatz:

$$\text{Re}(\text{Blut}) = \text{Re}(\text{Fluid})$$

$$\text{Re} = \frac{\rho \cdot v \cdot d}{\eta}$$

Daraus ergibt sich folgendes Gleichungsverhältnis:

$$\frac{\rho(\text{Blut}) \cdot v(\text{Blut}) \cdot d}{\eta(\text{Blut})} = \frac{\rho(\text{Fluid}) \cdot v(\text{Fluid}) \cdot d}{\eta(\text{Fluid})}$$

Und dann

$$v(\text{Blut}) = \frac{\rho(\text{Fluid}) v(\text{Fluid}) \eta(\text{Blut})}{\eta(\text{Fluid}) \rho(\text{Blut})} = k v(\text{Fluid})$$

Somit lässt sich die reale Geschwindigkeit des Blutes im Modell ermitteln.

Einstellung der pulsierenden Strömung

Folgende Abbildung (Abbildung 20 auf dieser Seite) zeigt:

- Druck Geschwindigkeitskurve (obere Abbildung): Dies ist die Geschwindigkeit für einen Punkt in der Mitte des Gefäßes. Diese ist aus Ultraschalluntersuchungen der Arteria carotis entnommen [50].
- Triggersignal (unten links)
- Druck im outlet (rechts unten)

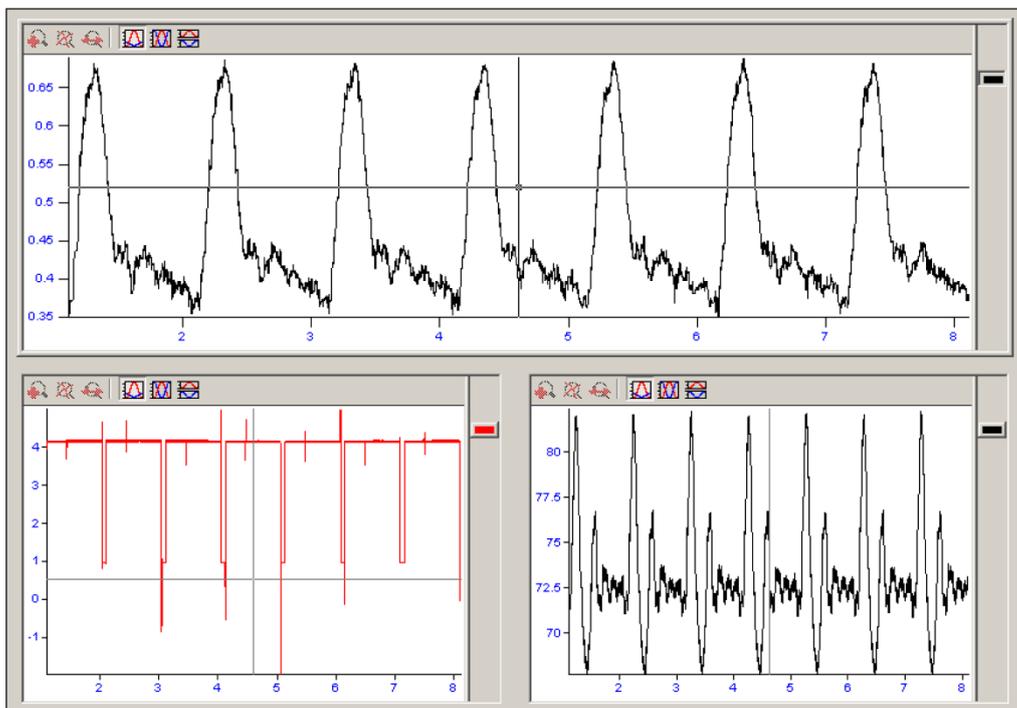


Abbildung 20: Einstellungsparameter der Strömung

Vor allen Messungen wurden folgende Parameter eingestellt:

RR: 142/90

Puls: 60

Außerdem wurden die Volumenströme eingestellt

ACM:

Es wurde ein Volumenstrom von 25 l/h eingestellt. Nach der Implantation des FD verminderte sich dieser Wert auf 24 l/h. Darauf wurde dann der Wert von 25 l/h wiederhergestellt.

AB:

Laut Obata et al. ergibt sich bei der AB ein Volumenstrom von 142ml/min +/- 58ml ml/min [62]. Es wurde ein Volumenstrom von 215ml/min eingestellt. Aus den Seitenästen floss ohne Stent 57ml. Nach Implantation des FD hat sich der Volumenstrom reduziert. In der ersten Messung nach der Implantation des FD haben wir den Volumenstrom wieder leicht erhöht.

### **3.6. Versuchsdurchführung**

Zur Untersuchung der Strömungsverhältnisse der beiden Modelle steht, wie schon im vorherigen Teil beschrieben, die LDA zur Verfügung.

Die Modelle werden nacheinander untersucht. Die Justierung der Geschwindigkeits-, Druck- und Volumenstromverhältnisse erfolgt zuerst am Leermode. Um Referenzwerte für den Vergleich der Messungen mit und ohne Stent zu haben, werden beide Modelle mit und ohne Stent in Bezug auf die Strömungsverhältnisse gemessen.

Zu Beginn jeder Messung wird das Modell in den Modellkasten eingebaut. Dann folgt das Anschließen der Gefäßenden. Wichtig ist hierbei, dass der Hauptast der Arterien waagrecht steht.

Dann wird ein Bezugspunkt definiert. Dieser wird als Nullpunkt beziffert. Die Berechnung und Bezeichnung aller Querschnitte erfolgt von diesem Nullpunkt aus. Um den Nullpunkt zu bestimmen, wird das Laser-Doppler-Anemometer verwendet.

Der Nullpunkt wurde bei der ACM an der Bifurkation gewählt (siehe Abbildung 22 und im Anhang Abbildung 43). Bei der AB wurde der Nullpunkt (Abbildung 24 und im Anhang Abbildung 44) vor dem ersten Perforator gewählt.

Dann wurden die Positionen auf dem Verschiebetisch (siehe Abbildung 39) notiert. Wenn der Nullpunkt festgelegt ist, dann können ausgesuchte Positionen im Modell angefahren und gemessen werden.

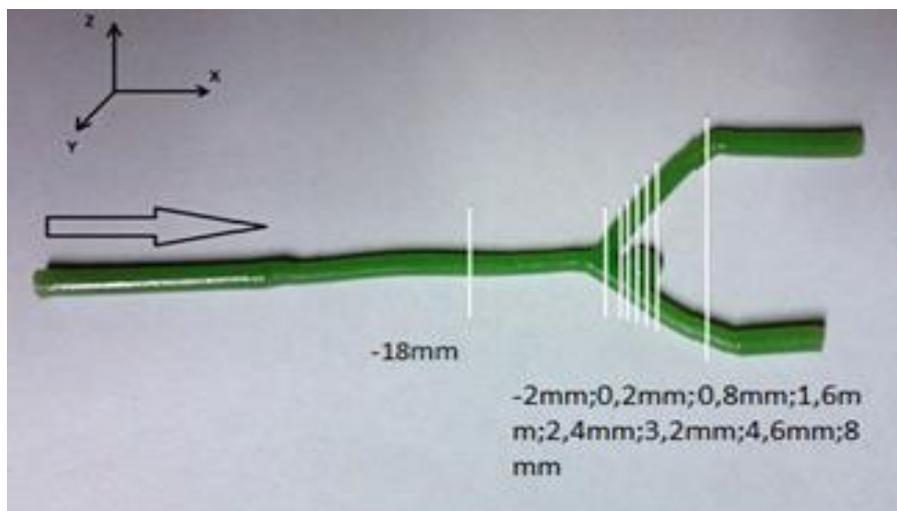
Der Brechungsindex der Flüssigkeit wird an jedem Versuchstag neu mittels Refraktometer (siehe Abbildung 27) bestimmt. Sollten sich eventuelle Abweichungen diesbezüglich ergeben, wird die Flüssigkeit ausgeglichen. Außerdem werden täglich die Volumenströme überprüft. Die Viskosität der Flüssigkeit wird einmal am Anfang der Messung überprüft.

Laser-Doppler-Anemometrie-Messungen (LDA-Messungen) werden an den folgenden Querschnitten durchgeführt:

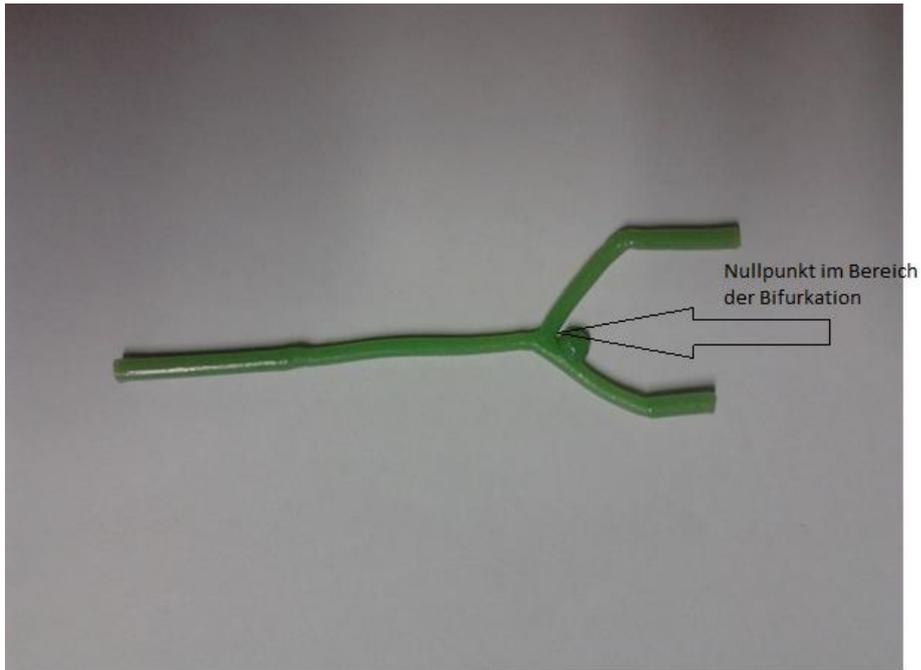
**ACM (ohne FD):**

Hauptast:	18mm; 2mm proximal vom Nullpunkt
Oberer Ast	0,2mm; 0,8mm; 1,6mm; 2,4mm; 3,2mm; 4,6mm; 8mm distal vom Nullpunkt
Unterer Ast (mit FD)	0,2mm; 0,8mm; 1,6mm; 2,4mm; 3,2mm; 4,6mm; 8mm distal vom Nullpunkt

**Tabelle 11: Arteria cerebri media (ACM) ohne Flowdiverter**



**Abbildung 21: Modell einer Arteria cerebri media (ACM) ohne Flowdiverter**



**Abbildung 22: Modell einer Arteria cerebri media (ACM) ohne Flowdiverter**

**ACM (mit FD):**

Hauptast	18mm proximal vom Nullpunkt; der in der Leermessung gemessene andere Punkt (2mm proximal vom Nullpunkt) kann aufgrund der Platzierung des Flow Diverters nicht gemessen werden
Oberer Ast	0,8mm; 1,6mm; 2,4mm; 3,2mm, 4mm; 4,8mm; 12mm distal vom Nullpunkt
Unterer Ast (mit FD)	0,2mm; 0,8mm; 1,6mm; 2,4mm; 3mm; 2mm; 4,6mm; 8mm distal vom Nullpunkt

**Tabelle 12: Arteria cerebri media (ACM) mit Flowdiverter**

AB (ohne FD):

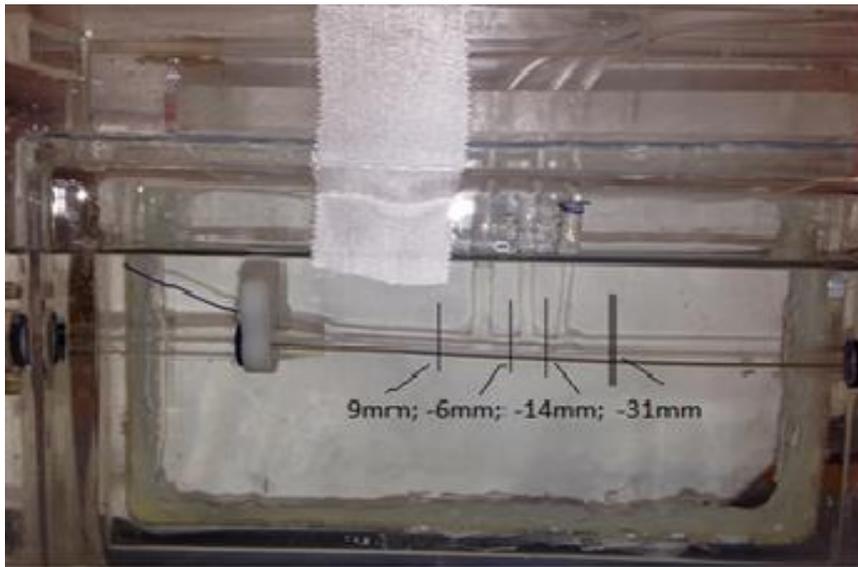


Abbildung 23: Modell einer Arteria basilaris (AB) ohne Flowdiverter

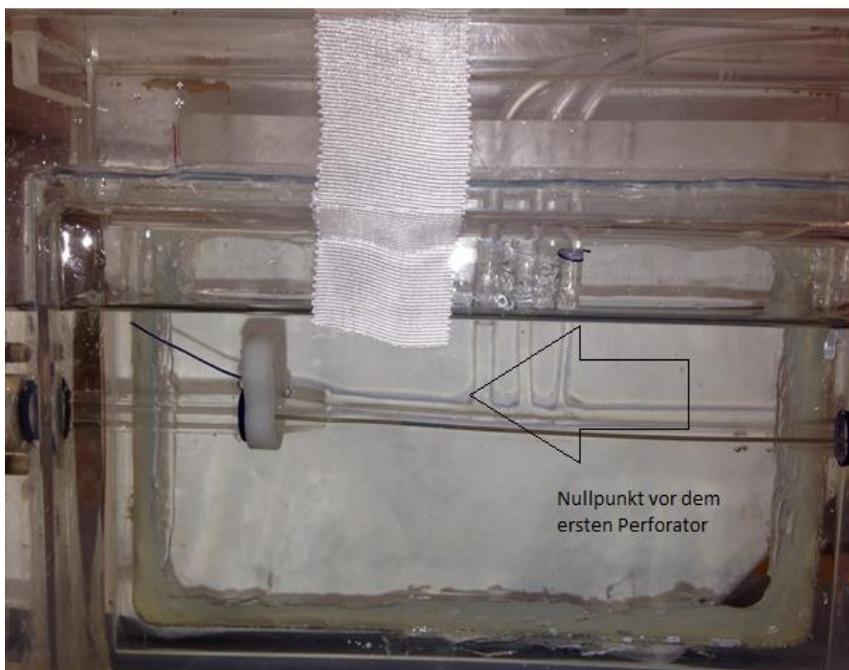


Abbildung 24: Modell einer Arteria basilaris (AB) ohne Flowdiverter

-31mm (nach dem dritten Perforator); -14mm (zwischen dem zweiten und dritten Perforator); -6mm (zwischen dem ersten und zweiten Perforator)	Distal vom Nullpunkt
-9mm ( vor dem ersten Perforator)	Proximal vom Nullpunkt

**Tabelle 13: Schnittpunkte der Arteria basilaris (AB)**

**AB (mit FD):**

-31mm (nach dem dritten Perforator)	Distal vom Nullpunkt
-9mm (vor dem ersten Perforator)	Proximal vom Nullpunkt

**Tabelle 14: Arteria basilaris (AB) mit Flowdiverter**

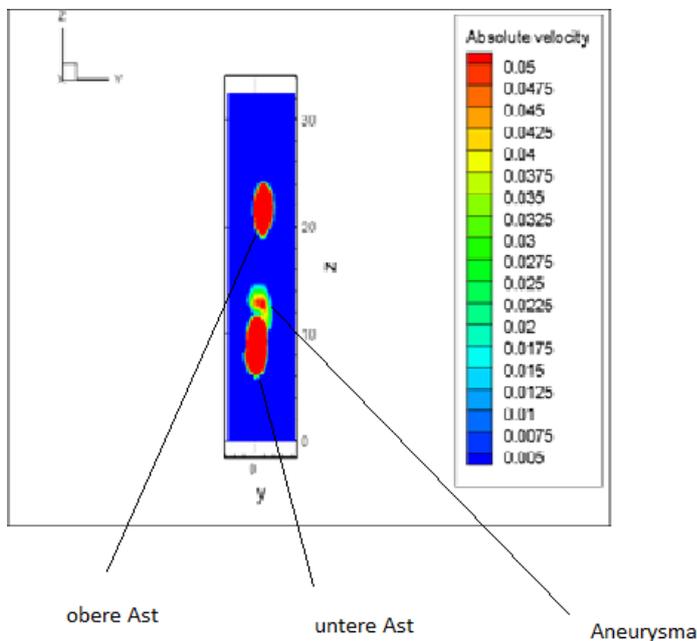
Die Punkte  $x=-6$  mm;  $x=-14$ mm konnten aufgrund des Stents nicht gemessen werden.

## 4. Ergebnisse

Es werden pro Messung immer 8 Zyklen gemessen (45°; 90°; 135°; 180°; 225°; 270°; 315°; 360°), wobei die Phase 90° am ehesten das Maximum der Systole darstellt und die Phase 360° das Maximum der Diastole.

Zur Darstellung der Messergebnisse wurden das Programm Tecplot (Geschwindigkeitserfassungsprogramm) und Excel Tabellen verwendet.

Zum leichteren Verständnis der Tecplot Schnittbilder der ACM dient folgende beschriftete Skizze:

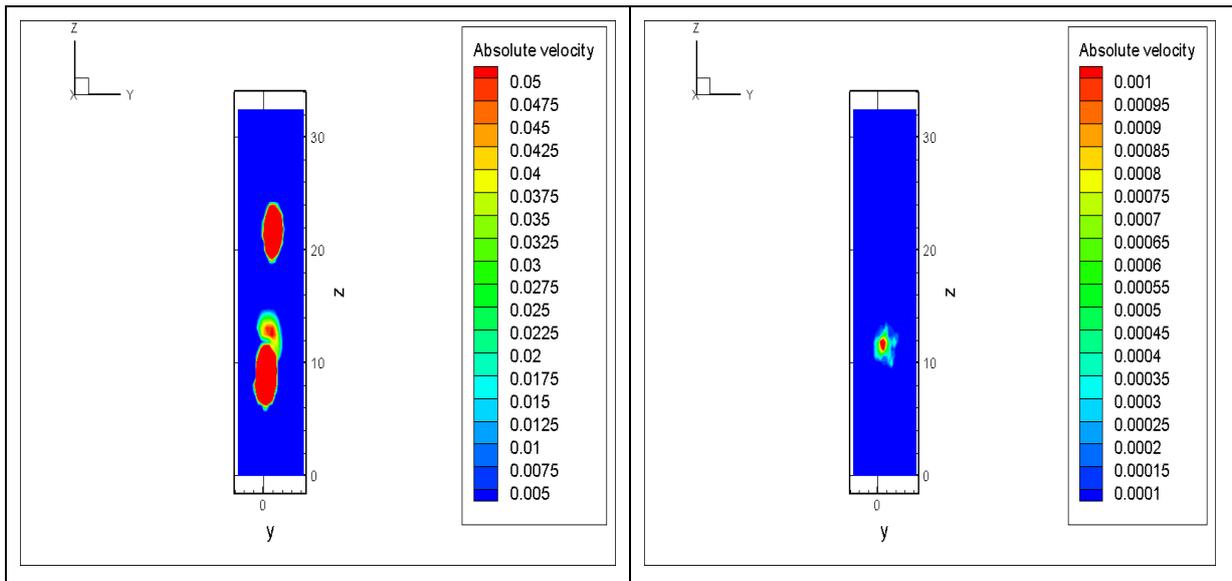


### 4.1. Ergebnisse der Arteria cerebri media (ACM)

Bei den folgenden Gegenüberstellungen der Bilder gilt folgendes Prinzip. Links befindet sich das Leermodell (Leermodell=Modell ohne FD) und rechts das Modell mit FD. Im Leermodell wurde sowohl der untere als auch der obere Ast gemessen. Dies war im Modell mit Stent nicht möglich. Somit können in diesen Gegenüberstellungen nur die Aneurysmen verglichen werden.

Die Skalierungen wurden wegen der besseren Darstellungsmöglichkeiten der Geschwindigkeiten nicht gleich gewählt.

### Phase 45°



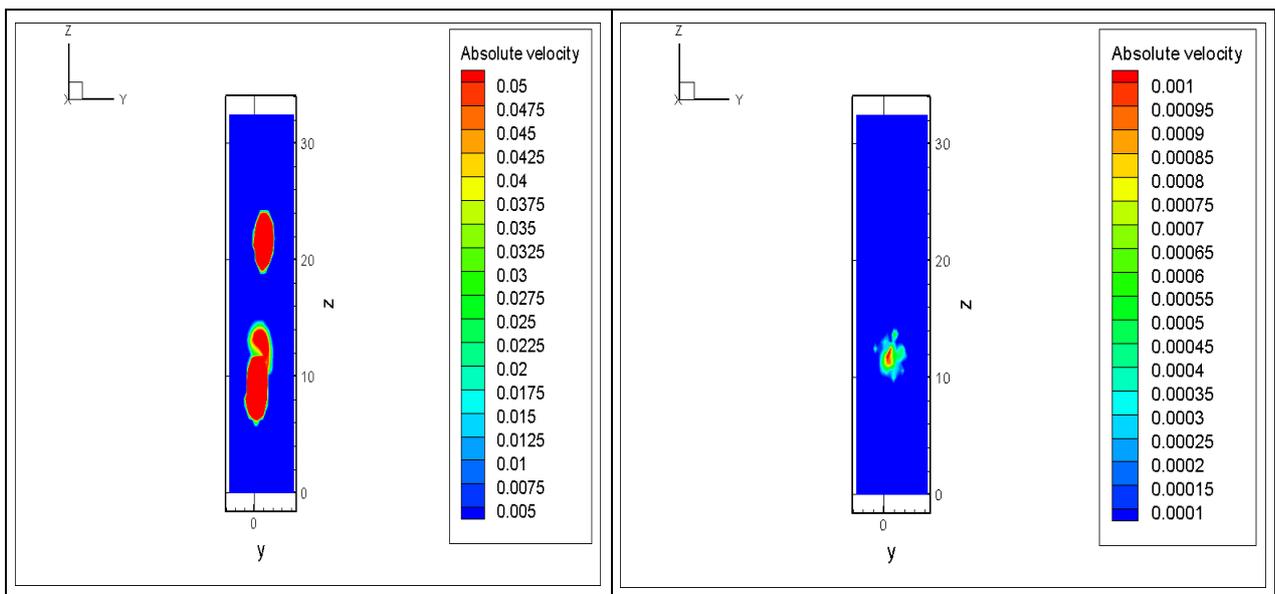
### Anfang der Systole:

Im Leermodell (links): Geschwindigkeit im Aneurysma bei 0,05m/s im Inneren, und ca. 0,04m/s im Randbereich.

Im Modell mit Stent: Geschwindigkeit von ca. 0,001m/s im Inneren und 0,0008m/s bis 0,0002m/s im Randbereich.

Deutliche Reduktion der Geschwindigkeit im Aneurysma.

### Phase 90°



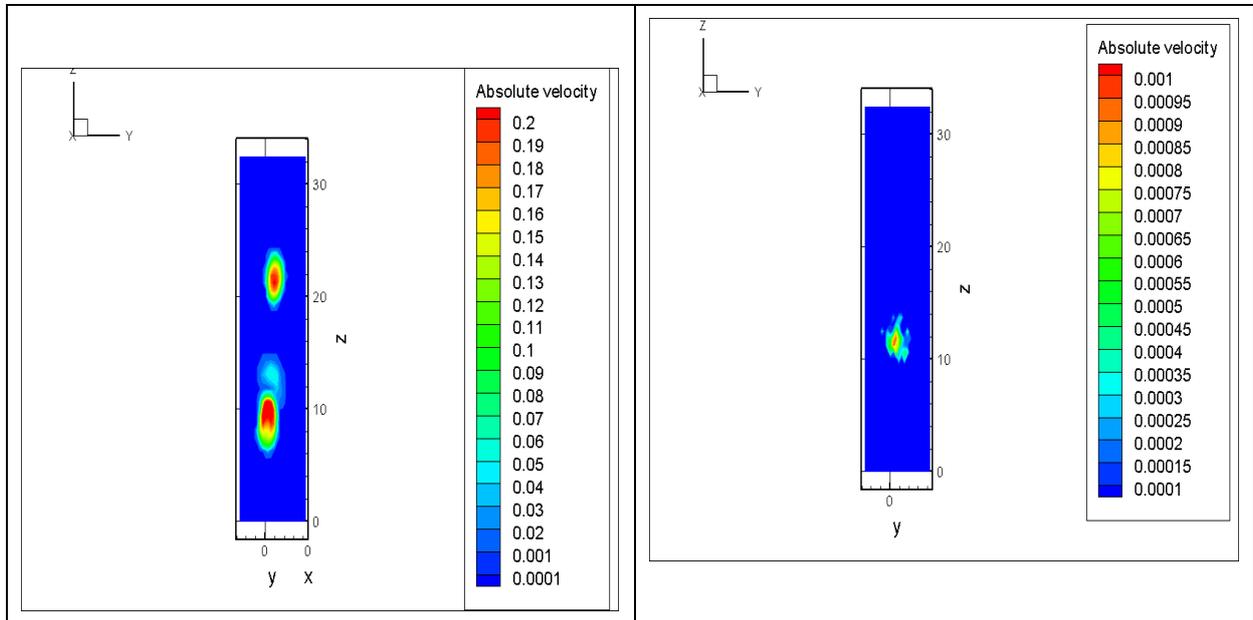
Hier ist das Maximum der Systole dargestellt.

Im Leermodell: Geschwindigkeit von ca. 0,05m/s im Inneren und 0,04m/s im Randbereich.

Im Modell mit Stent: 0,001m/s im Inneren und 0,0008m/s im Randbereich.

Deutliche Reduktion der Geschwindigkeit im Aneurysma.

Phase 135°

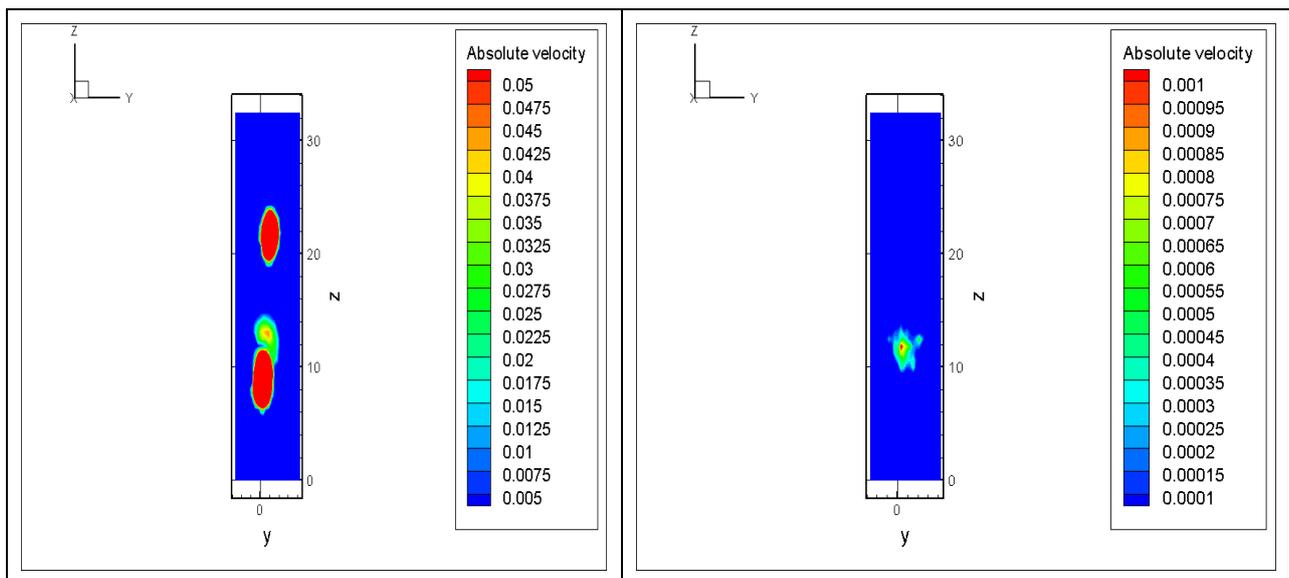


Im Leermodell: Geschwindigkeit im Aneurysma ca. 0,05m/s im Inneren des Aneurysmas und ca. 0,001m/s im Randbereich.

Im Modell mit Stent: ca. 0,00085m/s im Inneren und 0,0007m/s im Randbereich.

Deutliche Reduktion der Geschwindigkeit im Aneurysma.

Phase 180°

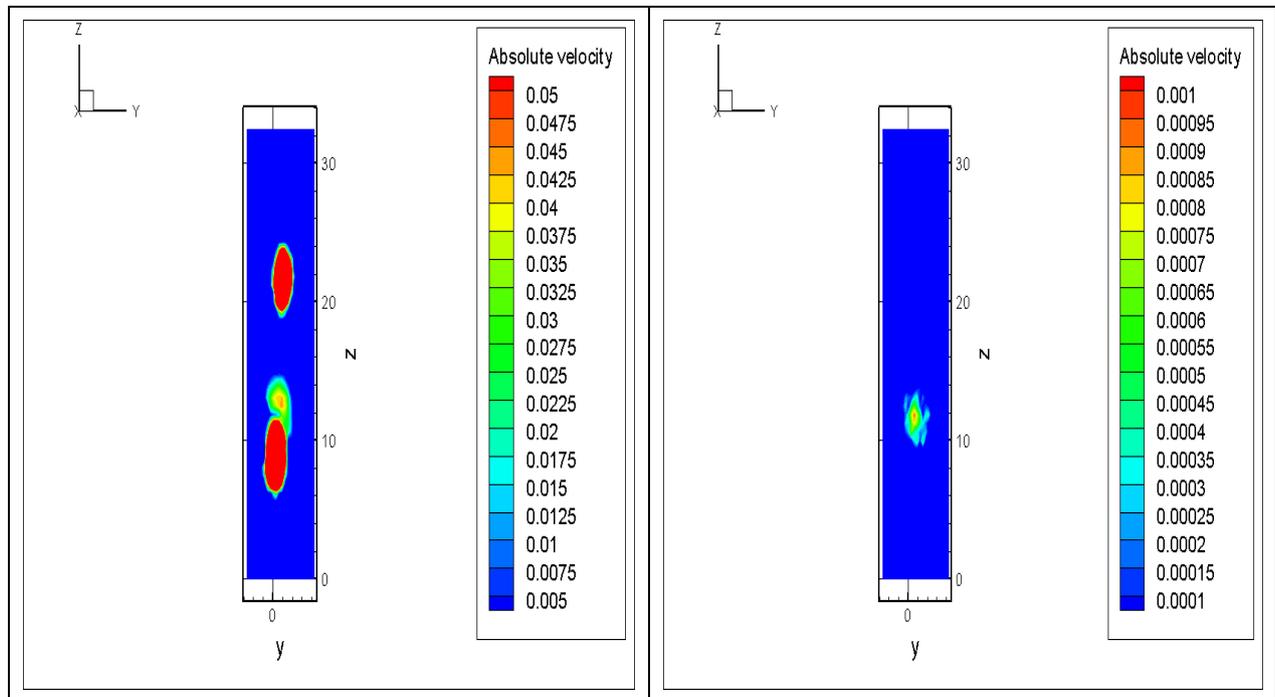


Leermodell: Geschwindigkeit von ca. 0,035m/s im Randbereich und von ca. 0,0425m/s im Kernbereich.

Mit Stent: Ca. 0,0003m/s.

Deutliche Reduktion der Geschwindigkeit im Aneurysma.

Phase 225°

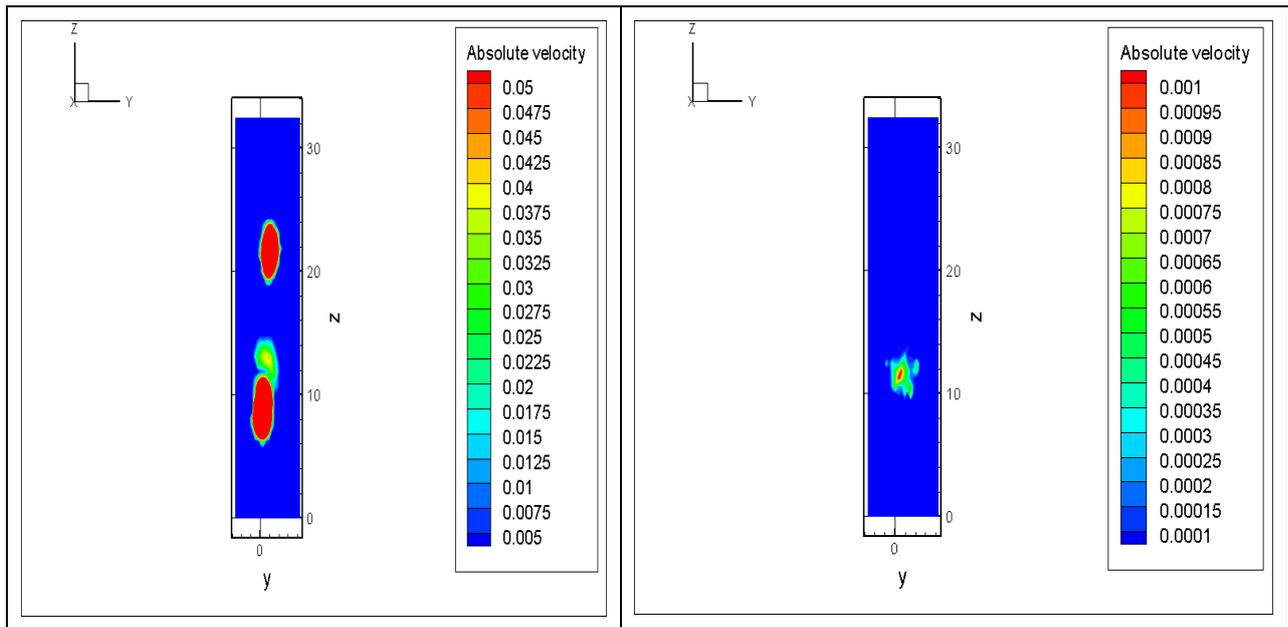


Leermodell: Geschwindigkeit im Kernbereich des Aneurysmas von ca. 0,04m/s, im Randbereich von ca. 0,035m/s.

Mit FD: Geschwindigkeit von ca. 0,0005m/s.

Deutliche Reduktion der Geschwindigkeit im Aneurysma.

Phase 270°

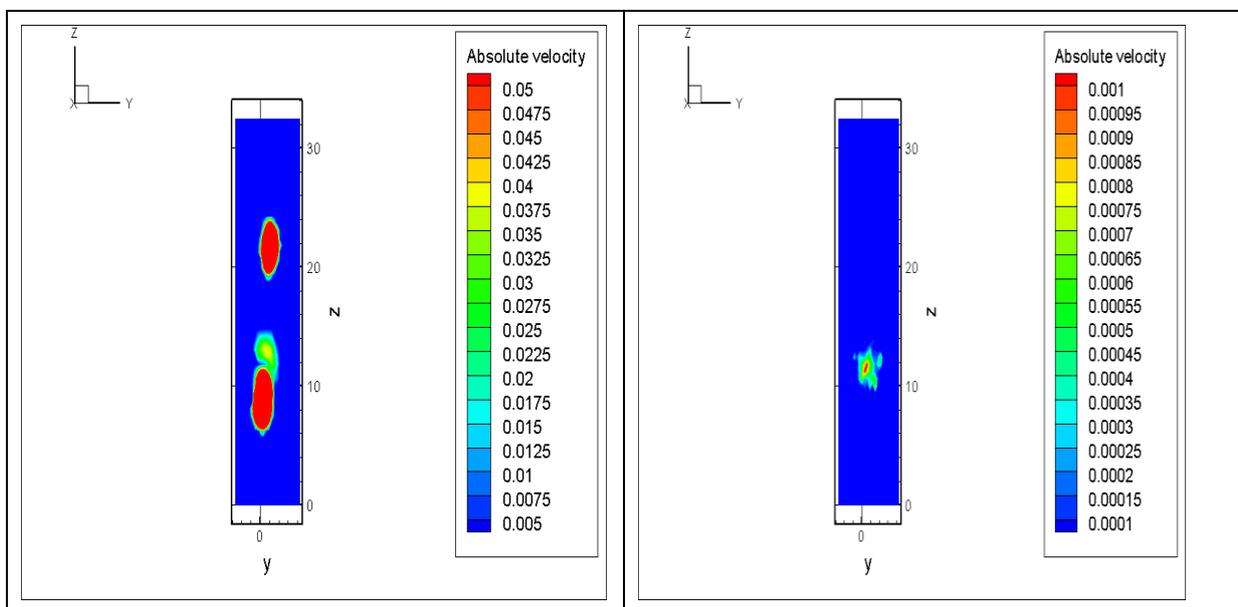


Leermodell: Geschwindigkeit im Aneurysma von ca. 0,0325m/s.

Mit FD: Geschwindigkeit von ca. 0,001m/s im Zentrum und von ca. 0,0005m/s im Randbereich.

Deutliche Reduktion der Geschwindigkeit im Aneurysma.

Phase 315°

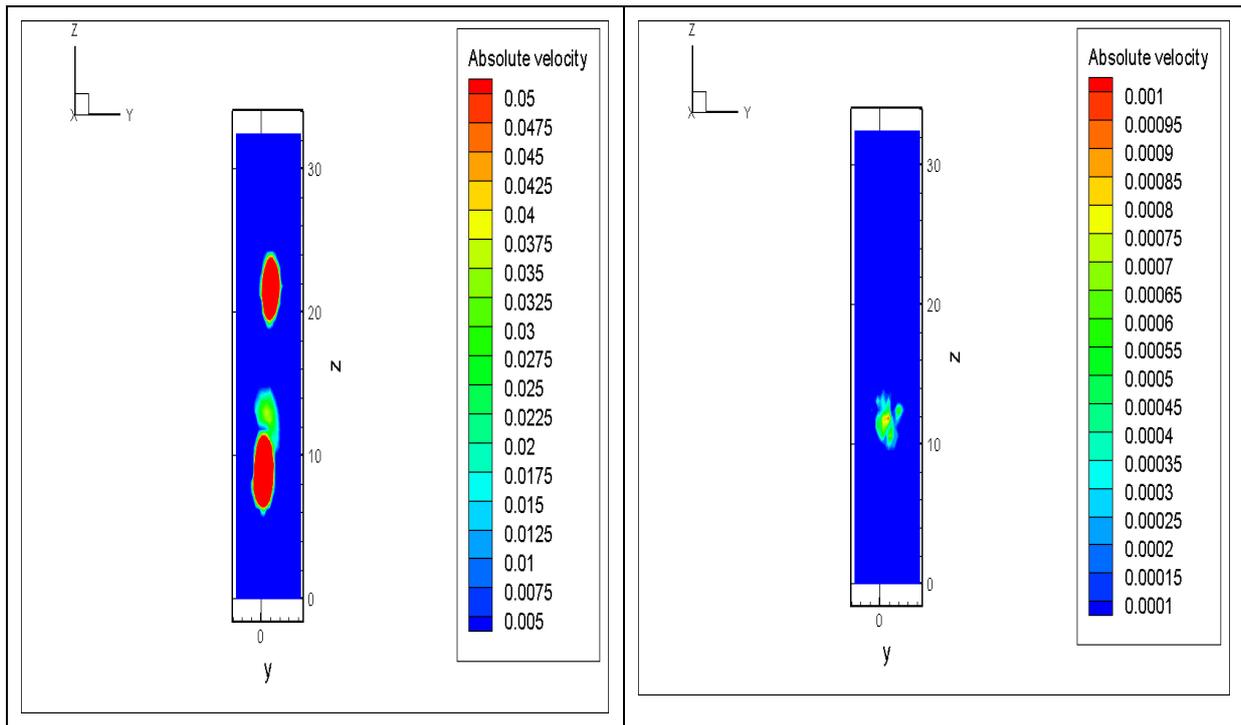


Leermodell: Geschwindigkeit von ca. 0,0325m/s.

Mit FD: Geschwindigkeit von ca. 0,00095m/s im Kernbereich bis ca. 0,0005 m/s im Randbereich.

Reduktion der Geschwindigkeit im Aneurysma.

## Phase 360°



Dies stellt das Maximum der Diastole dar.

Im Leermodell: Geschwindigkeit ca. 0,04m/s.

Mit FD: Geschwindigkeit ca. 0,0005m/s

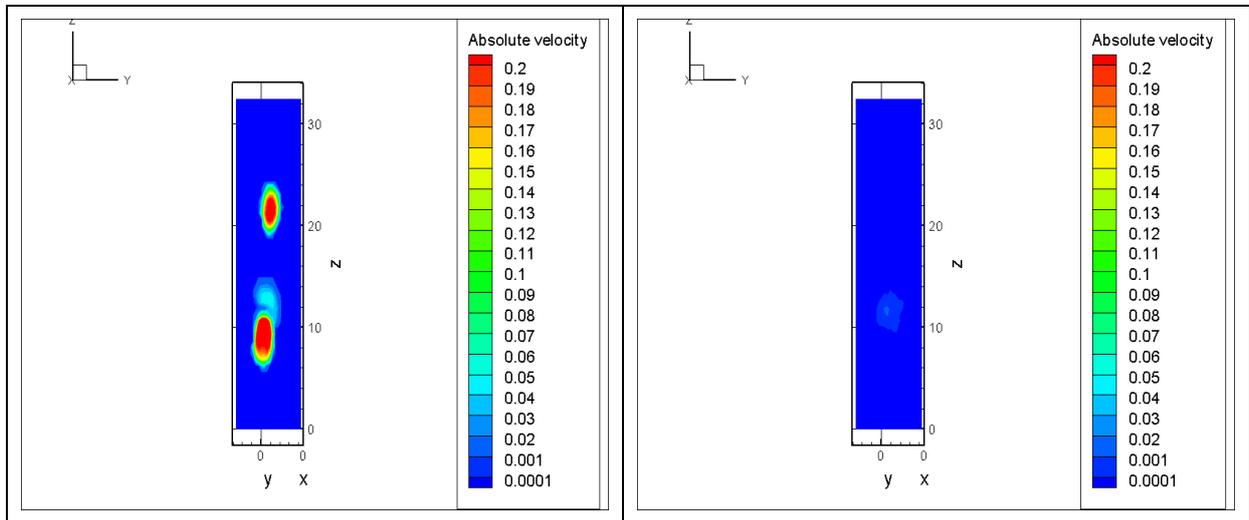
Reduktion der Geschwindigkeit im Aneurysma.

### Zusammenfassung:

Aus allen dargestellten Skizzen kann eine Reduktion der Geschwindigkeiten im Aneurysma nach Implantation des FD bewiesen werden.

Erneute Darstellung Schnittebenen der ACM. Links wieder dargestellt ohne und rechts mit FD. Hier wurde für die Geschwindigkeitsdarstellung die gleiche Skalierung verwendet; in diesen Skizzen wurde nur das Aneurysma gemessen. Der im unteren Ast einliegende Stent machte eine Messung im unteren Ast unmöglich.

Phase 45°

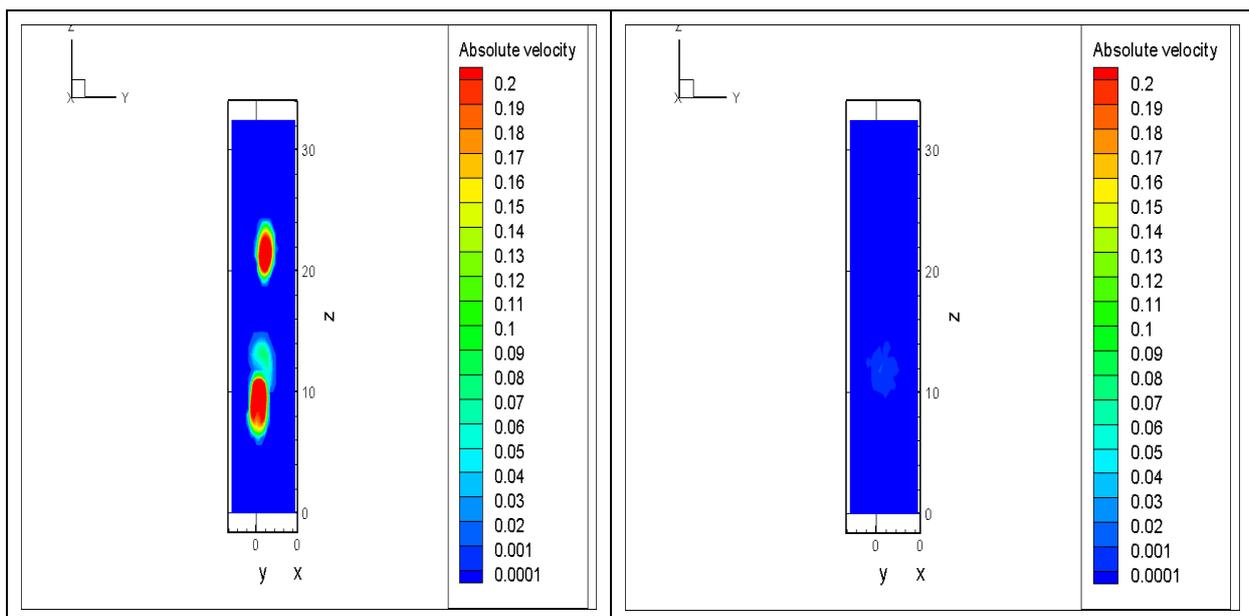


Leermodell: Geschwindigkeiten im Aneurysma von ca. 0,05m/s.

Mit FD: Geschwindigkeiten von ca. 0,0001m/s.

Deutliche Reduktion der Geschwindigkeit im Aneurysma.

Phase 90°

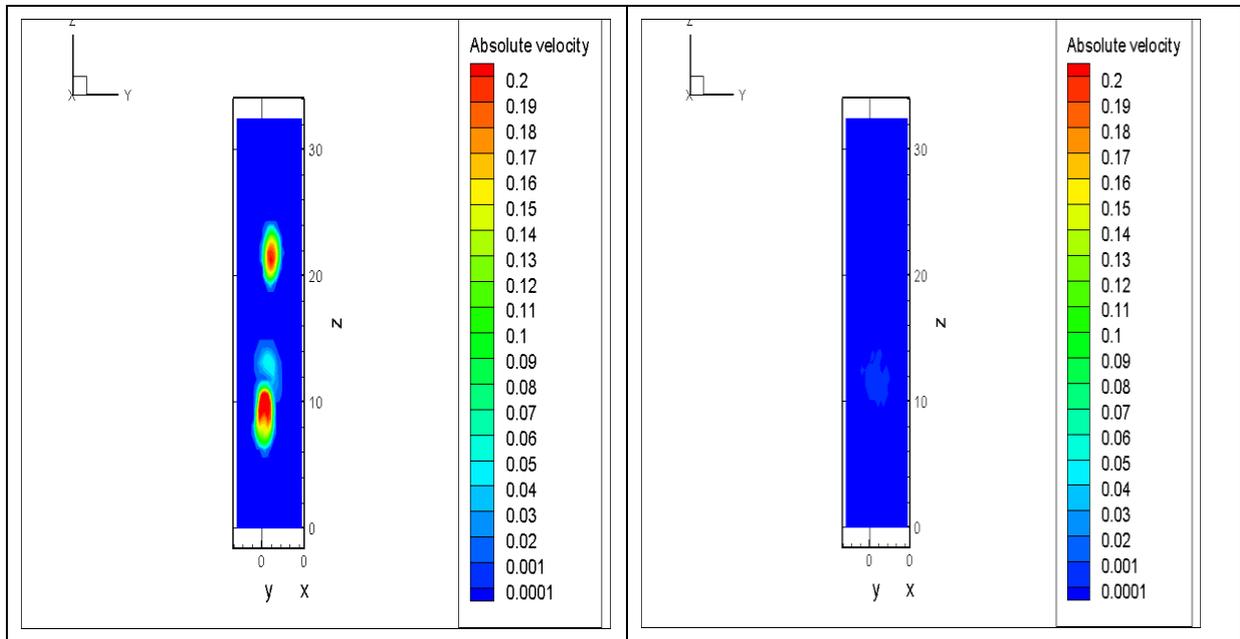


Leermodell: Geschwindigkeiten von ca. 0,1m/s im Aneurysma.

Mit FD: Geschwindigkeiten von ca. 0,0001m/s im Aneurysma.

Reduktion der Geschwindigkeit im Aneurysma.

Phase 135°

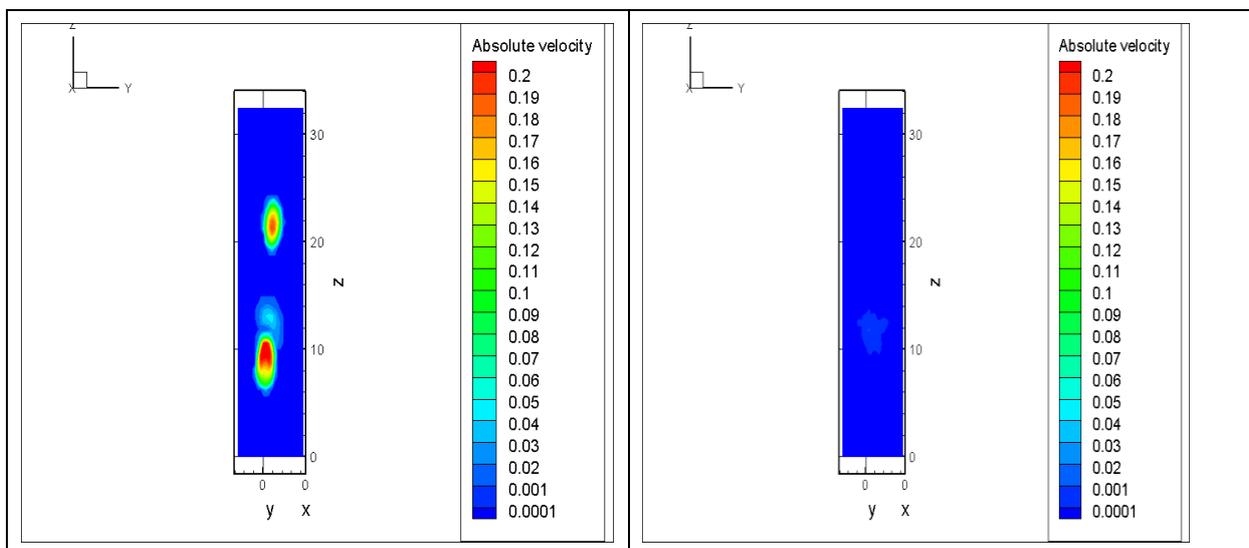


Leermodell: Geschwindigkeiten von ca. 0,06m/s im Kernbereich des Aneurysmas und von ca. 0,001m/s im Randbereich.

Mit FD: Geschwindigkeiten von ca. 0,0001m/s im Aneurysma.

Reduktion der Geschwindigkeit im Aneurysma.

Phase 180°

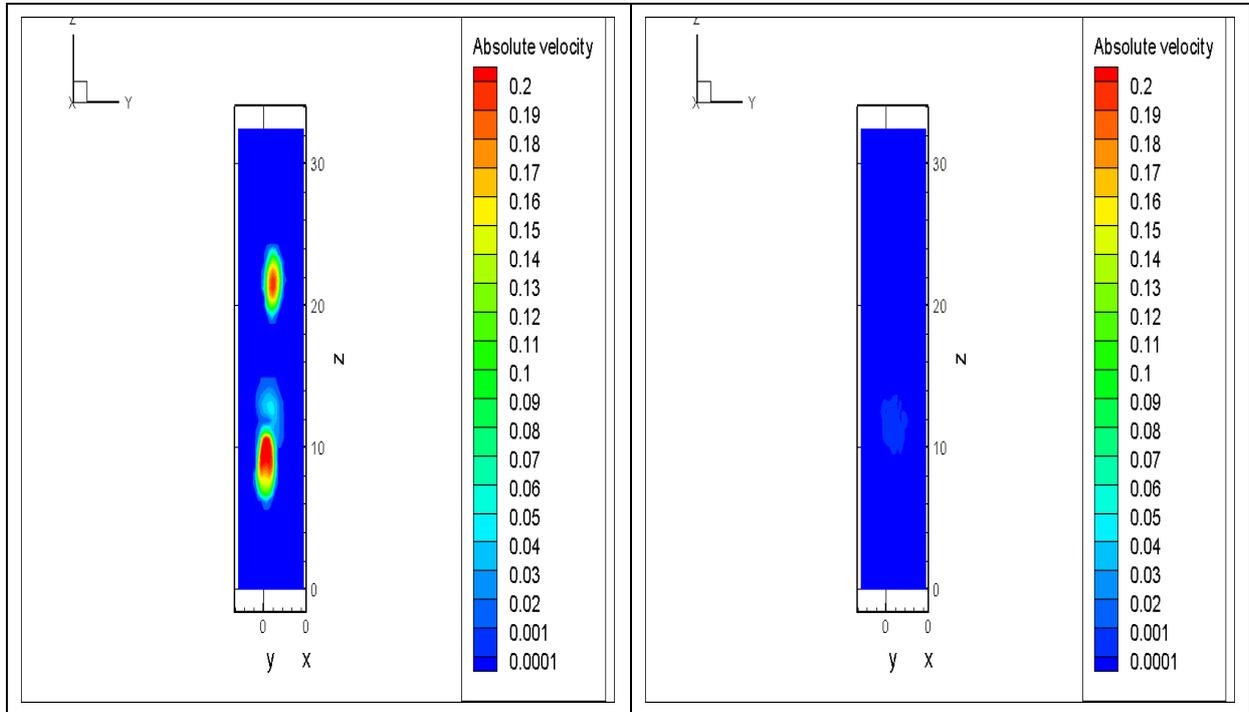


Leermodell: Geschwindigkeiten von ca. 0,05m/s im Kernbereich des Aneurysmas und von ca. 0,02m/s im Randbereich.

Mit FD: Geschwindigkeiten im Aneurysma von ca. 0,0001m/s.

Reduktion der Geschwindigkeit im Aneurysma.

Phase 225°

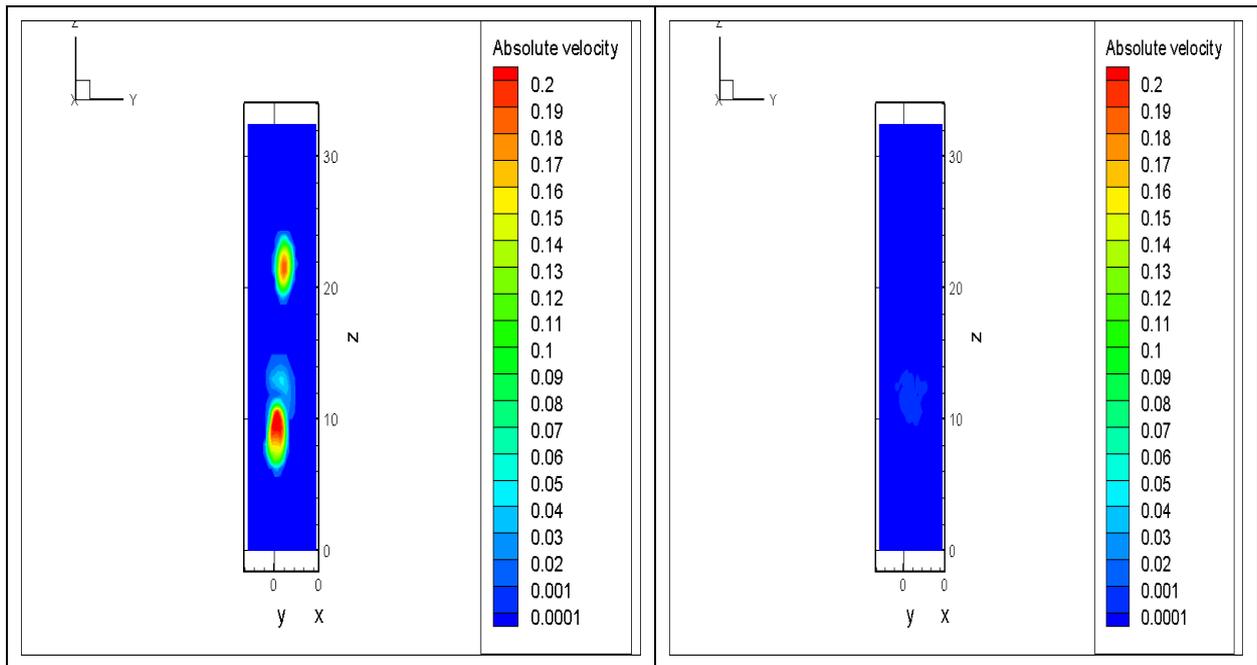


Leermodell: Geschwindigkeiten im Kernbereich des Aneurysmas von ca. 0,05m/s und von ca. 0,0001m/s im Randbereich.

Mit FD: Geschwindigkeiten von ca. 0,0001m/s.

Reduktion der Geschwindigkeit im Aneurysma.

### Phase 270°

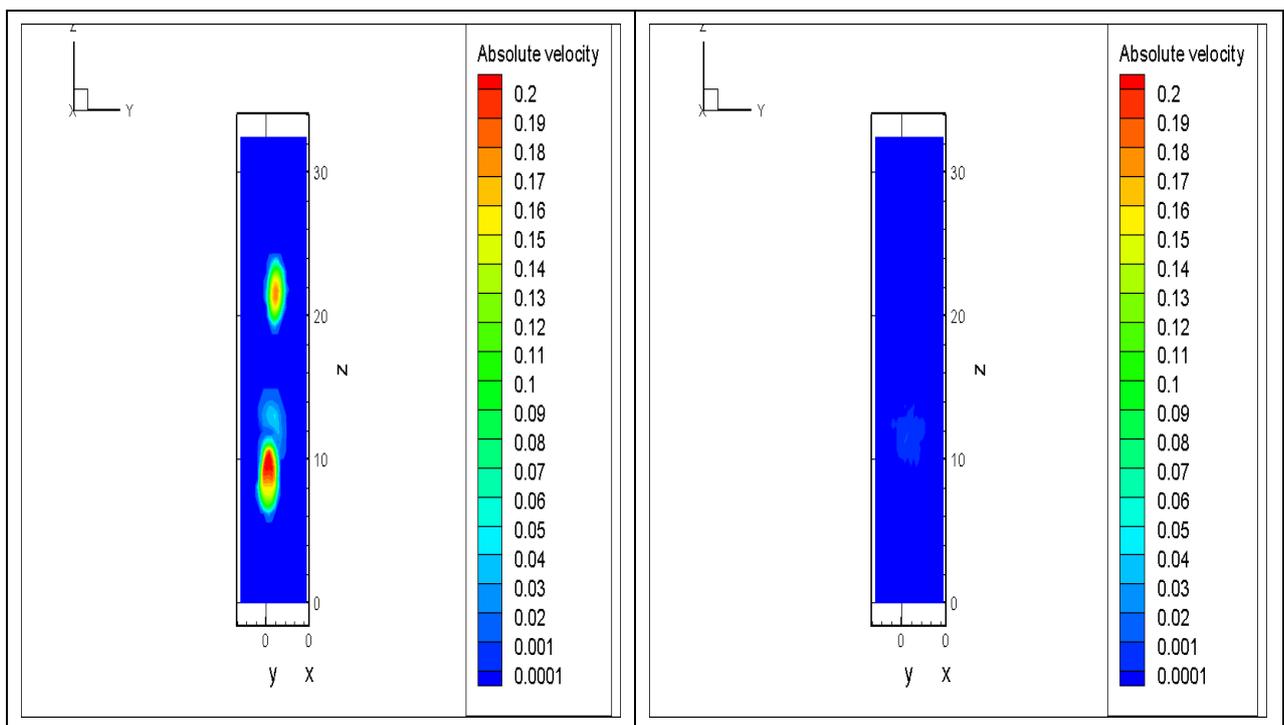


Leermodell: Geschwindigkeiten im Kernbereich des Aneurysmas von ca. 0,05m/s und von ca. 0,001m/s im Randbereich.

Mit FD: Geschwindigkeiten von ca. 0,0001m/s.

Reduktion der Geschwindigkeit im Aneurysma.

### Phase 315°

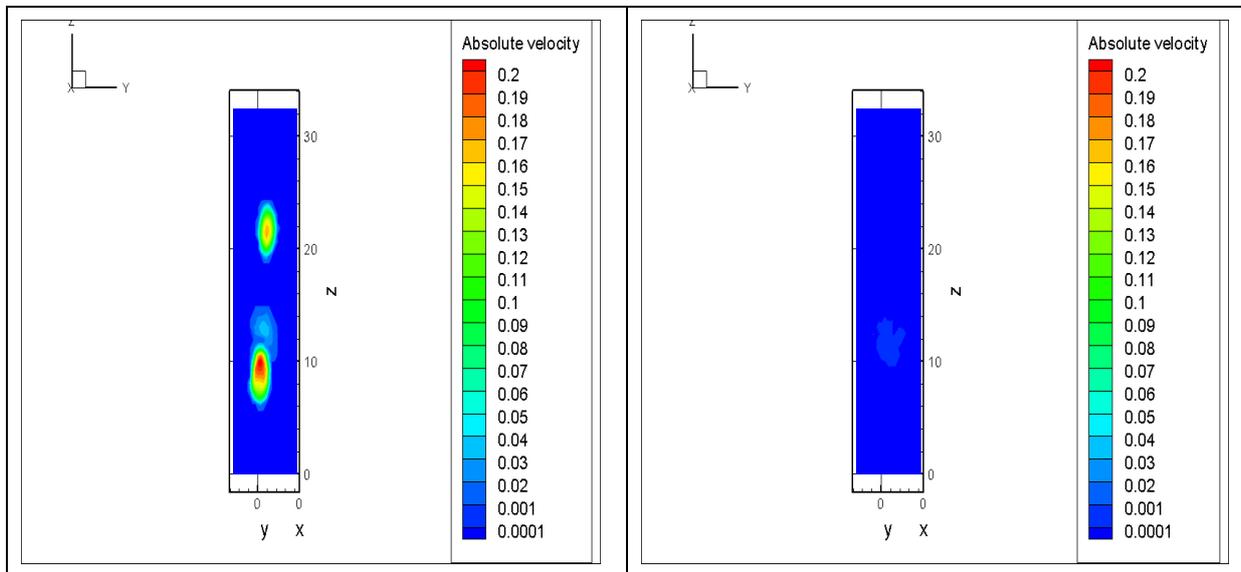


Leermodell: Geschwindigkeiten im Kernbereich des Aneurysmas von ca. 0,05m/s und von ca. 0,001m/s im Randbereich.

Mit FD: Geschwindigkeiten von ca. 0,001m/s.

Reduktion der Geschwindigkeit im Aneurysma.

Phase 360°



Leermodell: Geschwindigkeiten im Kernbereich des Aneurysmas von ca. 0,05m/s und von ca. 0,001m/s im Randbereich.

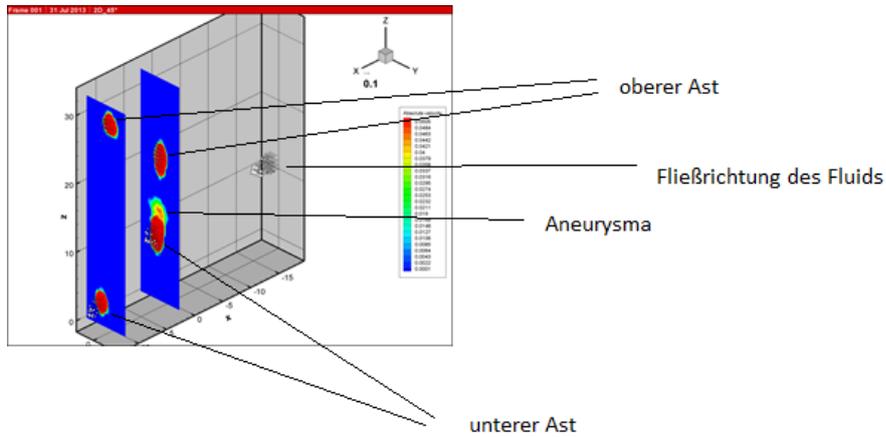
Mit: FD Geschwindigkeiten von ca. 0,02m/s.

Reduktion der Geschwindigkeit im Aneurysma.

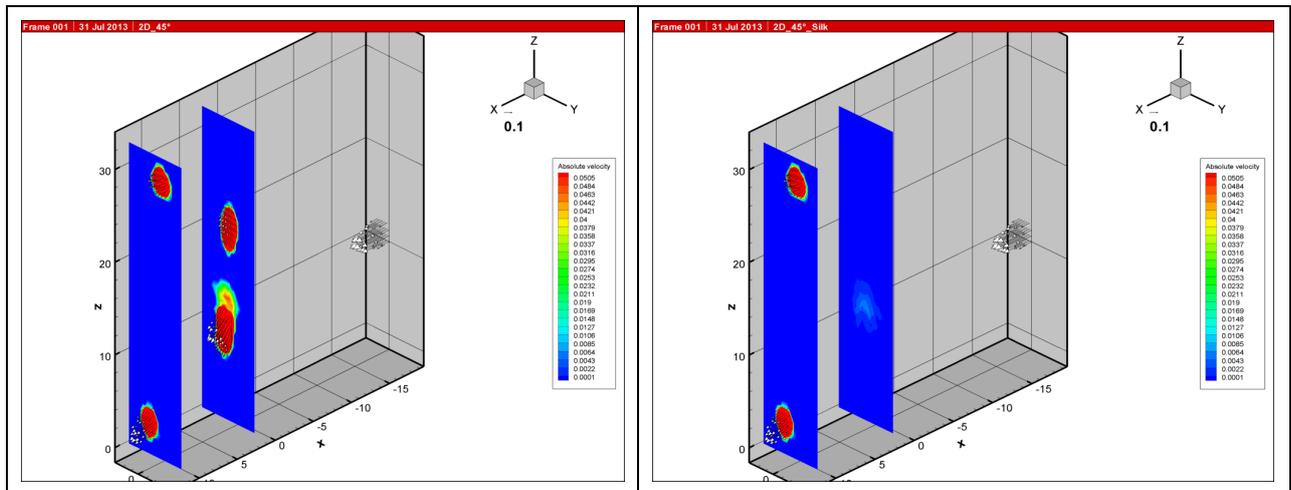
### Zusammenfassung:

An diesen Gegenüberstellungen lässt sich eine Reduktion der Geschwindigkeiten des Fluids im Aneurysma nach Implantation beschreiben.

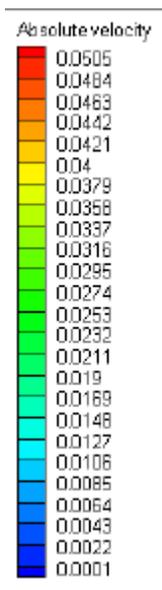
Folgende Darstellungen sind 3 dimensionale Darstellungen, wobei links die Darstellung ohne FD und rechts mit FD ist. Es werden nun die Seitenäste miteinbezogen. Zum Verständnis dient folgende Skizze:



### Darstellung des Aneurysmas



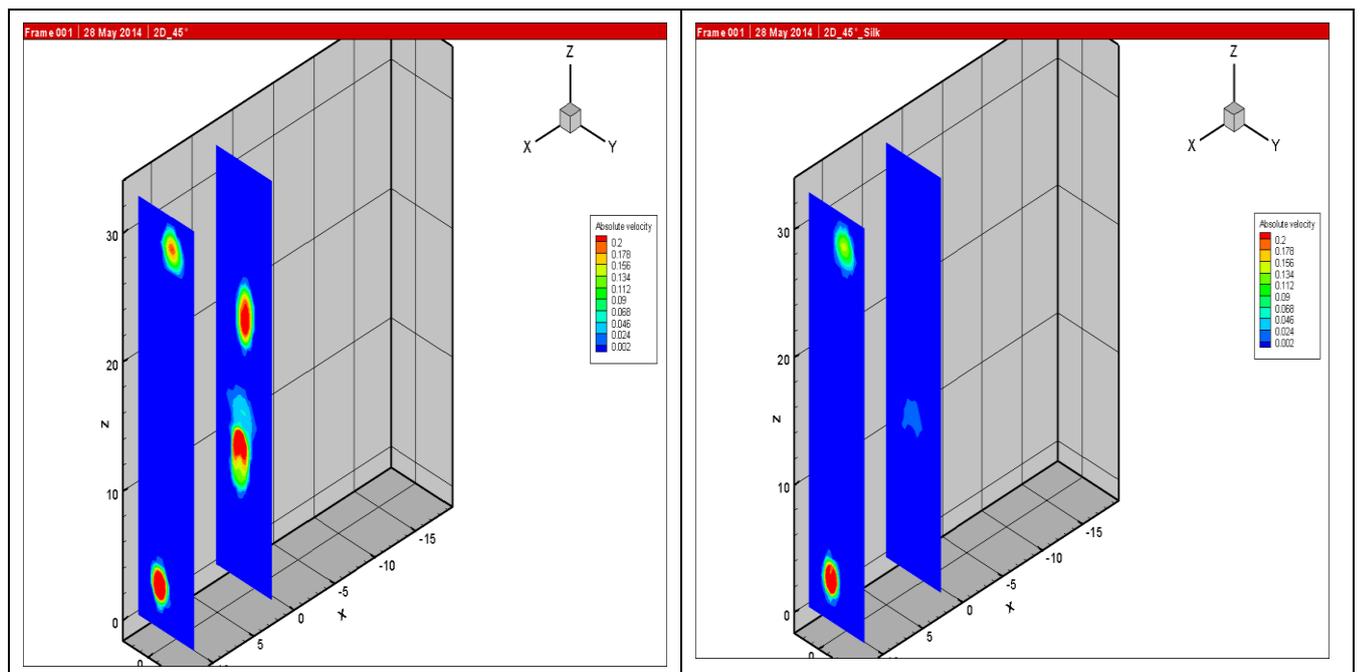
## Skalierung (in der Gegenüberstellung schwer sichtbar)



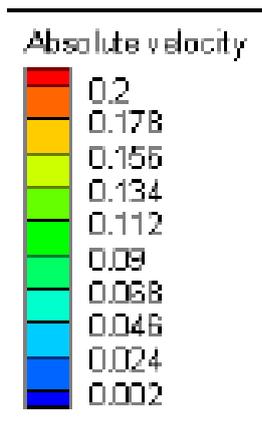
Leermodell: Geschwindigkeiten von ca. 0,0505m/s im Zentrum des oberen Astes und von ca. 0,03m/s im Randbereich. Im unteren Ast zeigten sich Geschwindigkeiten von ca. 0,0505m/s im Zentrum und von ca. 0,03m/s im Randbereich.

Mit FD: Geschwindigkeiten von ca. 0,0505m/s im Zentrum des oberen Astes und von ca. 0,03m/s im Randbereich. Im unteren Ast zeigten sich Geschwindigkeiten von ca. 0,0505m/s im Zentrum und von ca. 0,03m/s im Randbereich.

## Darstellung der Seitenäste



Skalierung:



Leermodell: Geschwindigkeit von ca. 0,178m/s im Kernbereich und von ca. 0,155m/s im Randbereich des oberen Astes. Im unteren Ast Geschwindigkeiten von ca. 0,2m/s im Zentrum und von ca. 0,134m/s im Randbereich.

Mit FD: Geschwindigkeiten von ca. 0,0134m/s im oberen Ast. Im unteren Ast zeigten sich Geschwindigkeiten von ca. 0,2m/s im Zentrum und von ca. 0,134m/s im Randbereich.

Im oberen Ast diskrete Reduktion im Zentrum, im unteren Ast gleichbleibende Geschwindigkeit nach Implantation.

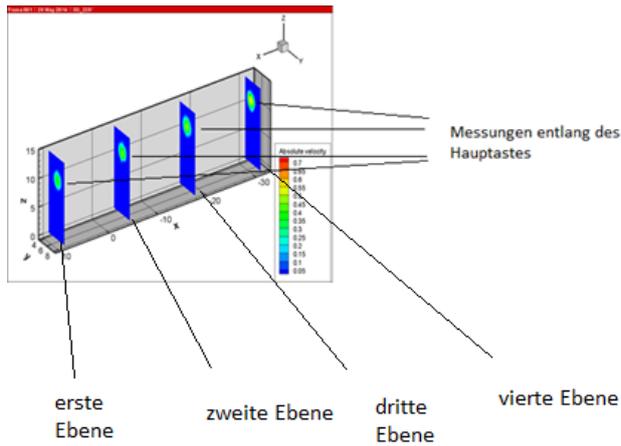
#### Zusammenfassung der Ergebnisse der ACM:

- im oberen Ast: diskrete Reduktion der Geschwindigkeiten
- im unteren Ast: Geschwindigkeiten bleiben gleich
- Aneurysma: (teilweise deutliche) Reduktion der Geschwindigkeiten

## **4.2. Ergebnisse der Arteria basilaris (AB)**

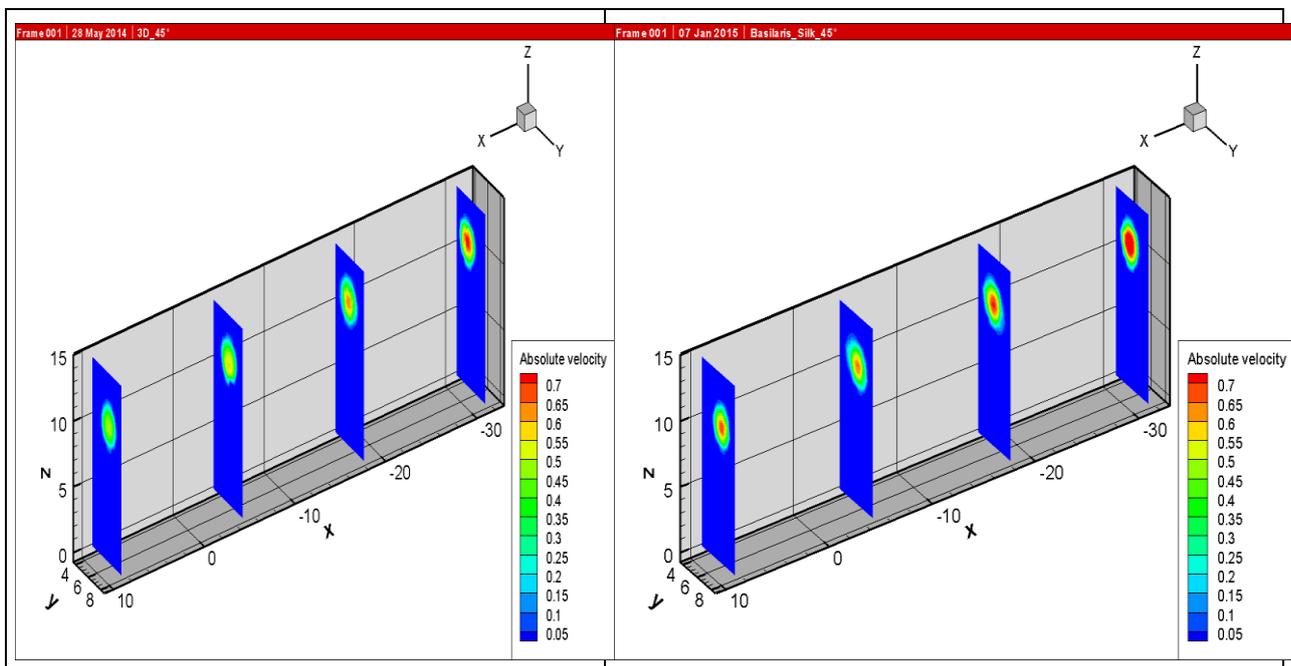
Darstellung der Geschwindigkeit bei Phase 45°. Links ohne und rechts mit FD dargestellt.

Die Geschwindigkeitsskalierungen wurden gleich gewählt. Zum besseren Verständnis helfen folgende Skizzen:



Die Fließrichtung des Fluids ist von Ebene 4 zur Ebene 1.

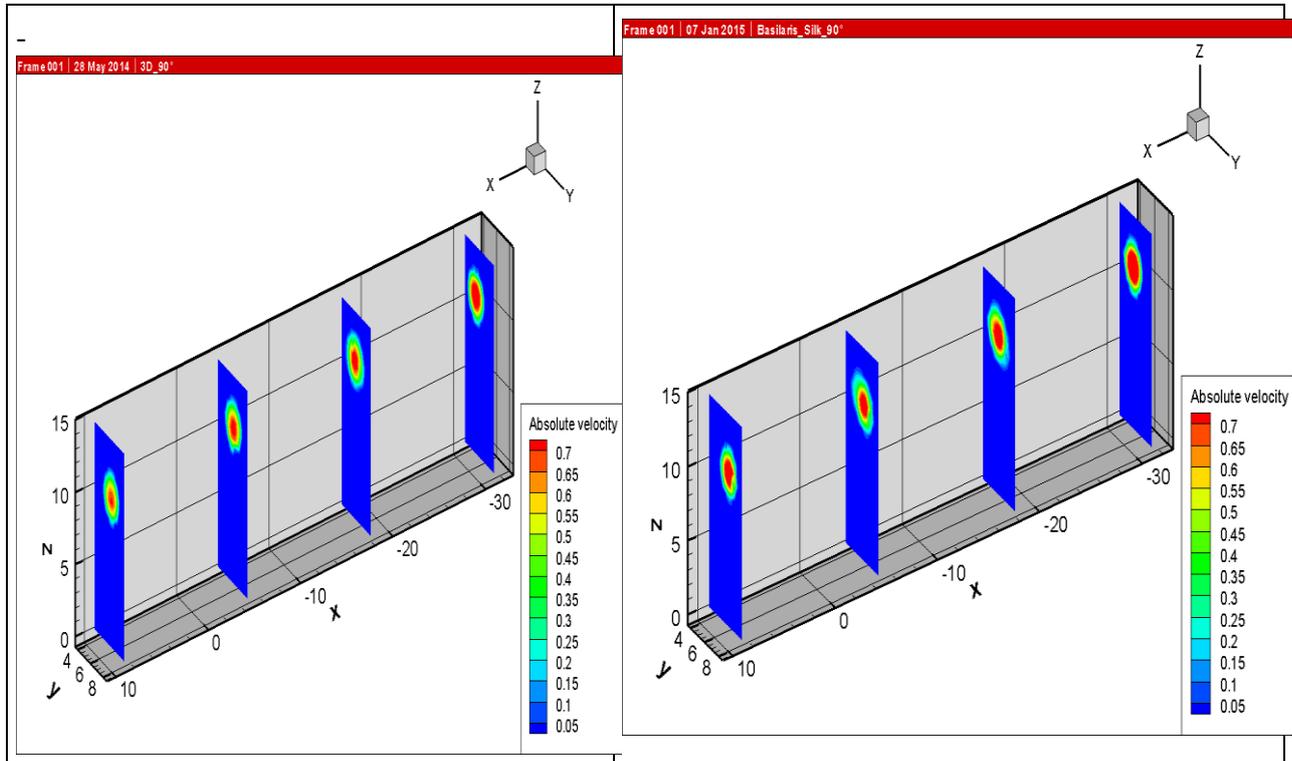
Phase 45°



Leermodell: Geschwindigkeit in der ersten Ebene von ca. 0,5m/s, in der zweiten Ebene ebenfalls von ca. 0,5m/s, in der dritten Ebene von ca. 0,65m/s im Kernbereich und von 0,5m/s im Randbereich, in der vierten Ebene von ca. 0,7m/s im Zentrum und von ca. 0,5m/s im Randbereich.

Mit FD: Geschwindigkeit in der ersten Ebene von ca. 0,7m/s im Zentrum und von ca. 0,5m/s im Randbereich, in der zweiten Ebene von ca. 0,7m/s im Zentrum und von ca. 0,5m/s im Randbereich, in der dritten Ebene von ca. 0,7m/s im Zentrum und von ca. 0,5m/s im Randbereich, in der vierten Ebene von ca. 0,7m/s im Zentrum und von ca. 0,5m/s im Randbereich.

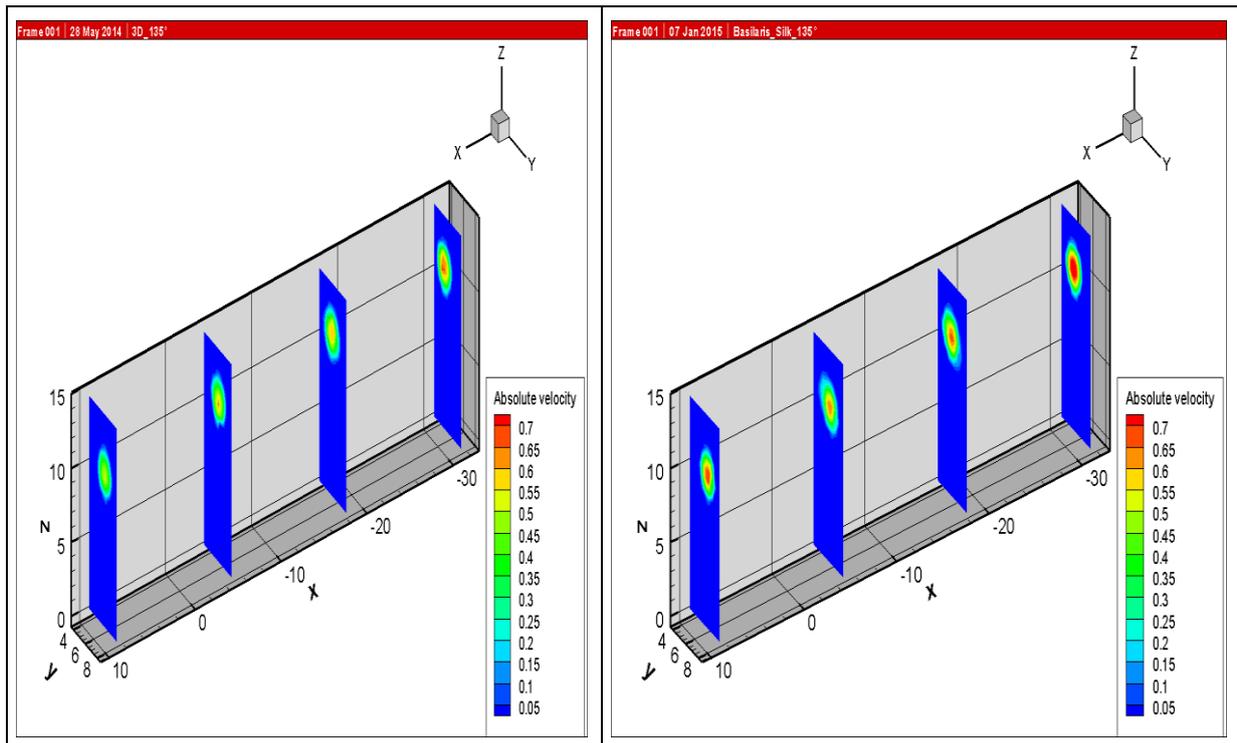
Phase 90°



Leermodell: Geschwindigkeit in allen 4 Ebenen von ca. 0,7m/s im Zentrum und von ca. 0,5m/s in Randbereich.

Mit FD: Geschwindigkeit in der ersten Ebene von ca. 0,7m/s im Zentrum und von ca. 0,5m/s im Randbereich, in der zweiten Ebene von ca. 0,7m/s im Zentrum und von ca. 0,5m/s im Randbereich, in der dritten Ebene von ca. 0,7m/s im Zentrum und von ca. 0,5m/s im Randbereich, in der vierten Ebene von ca. 0,7m/s im Zentrum und von ca. 0,5m/s im Randbereich.

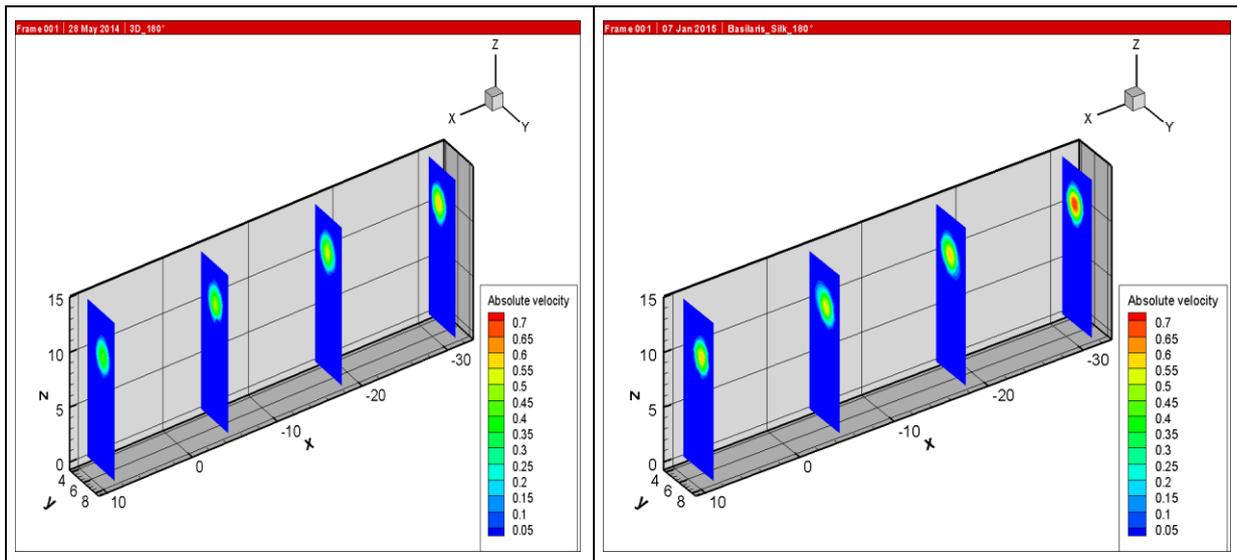
## Phase 135°



Leermodell: Geschwindigkeit in der ersten Ebene von ca. 0,5m/s, in der zweiten Ebene ebenfalls von ca. 0,5m/s mit einem kleinen Zentrum von ca. 0,7m/s, in der dritten Ebene von ca. 0,5m/s, in der vierten Ebene von ca. 0,7m/s im Zentrum und von ca. 0,5m/s im Randbereich.

Mit FD: Geschwindigkeit in der ersten Ebene von ca. 0,7m/s im Zentrum und von ca. 0,5m/s im Randbereich, in der zweiten Ebene von ca. 0,7m/s im Zentrum und von ca. 0,5m/s im Randbereich, in der dritten Ebene von ca. 0,7m/s im Zentrum und von ca. 0,5m/s im Randbereich, in der vierten Ebene von ca. 0,7m/s im Zentrum und von ca. 0,5m/s im Randbereich.

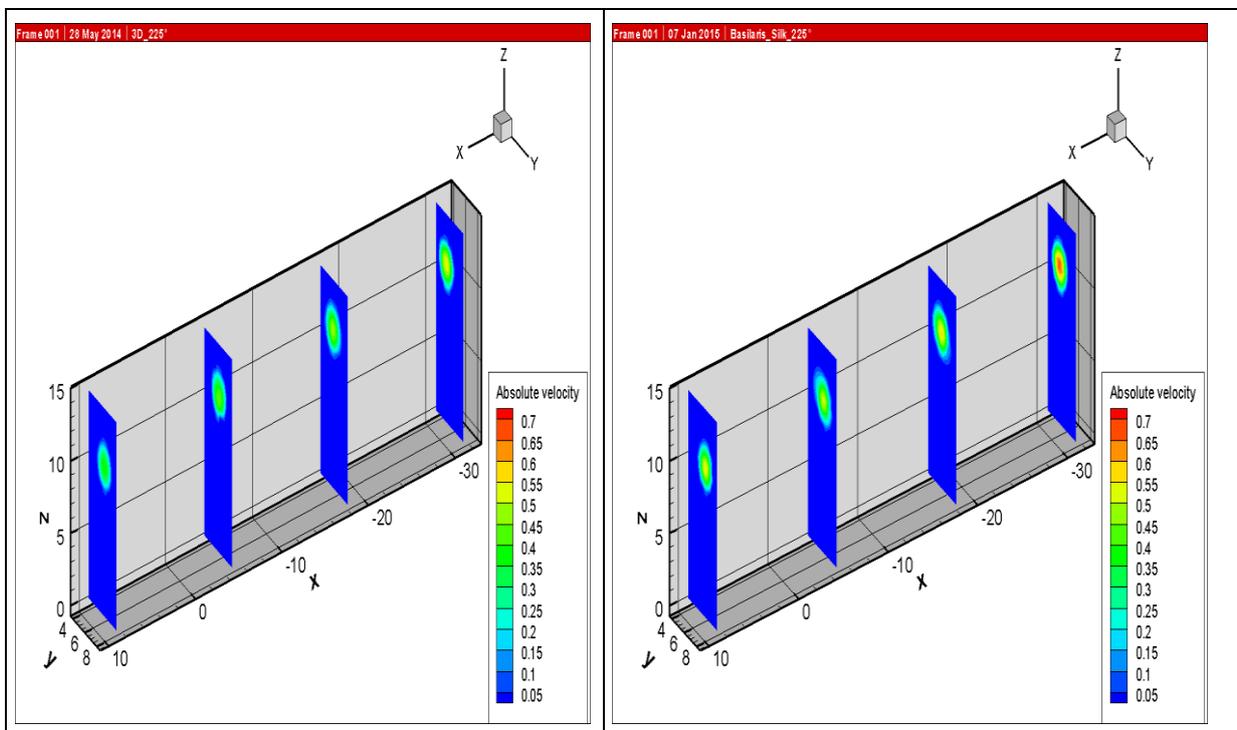
## Phase 180°



Leermodell: Geschwindigkeit in allen Ebenen von ca. 0,5m/s.

Mit FD: Geschwindigkeit in der Ebene eins bis drei von ca. 0,5m/s, in der vierten Ebene ein Zentrum mit ca. 0,7m/s und ein Randbereich von ca. 0,5m/s.

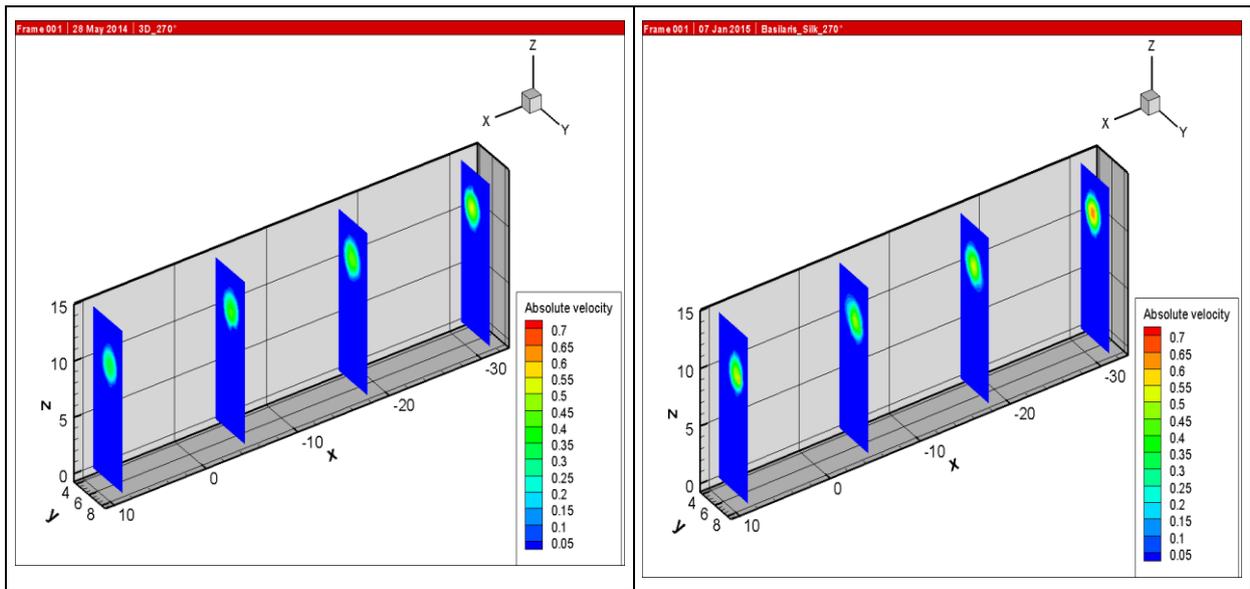
## Phase 225°



Leermodell: Geschwindigkeit in allen Ebenen von ca. 0,5m/s.

Mit FD: Geschwindigkeit in der Ebene eins bis drei von ca. 0,5m/s, in der vierten Ebene ein Zentrum mit ca. 0,7m/s und ein Randbereich von ca. 0,5m/s.

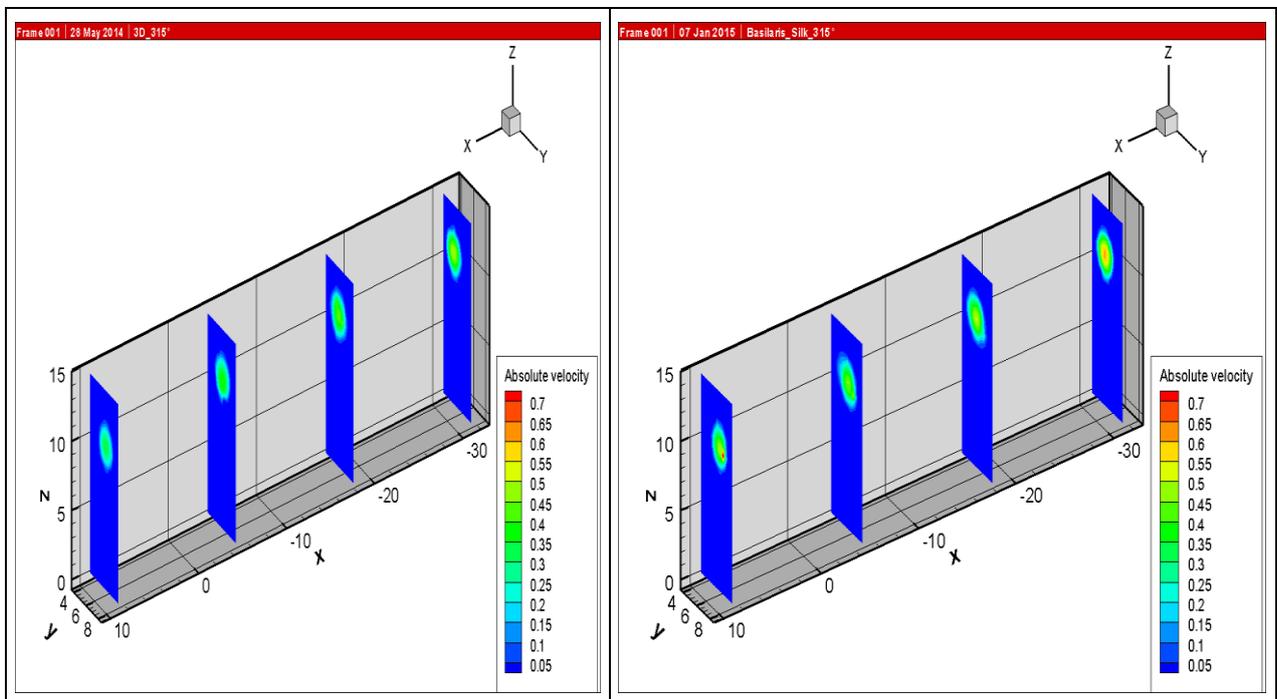
### Phase 270°



Leermodell: Geschwindigkeit in allen Ebenen von ca. 0,5m/s.

Mit FD: Geschwindigkeit in der Ebene eins bis drei von ca. 0,5m/s, in der vierten Ebene ein Zentrum mit ca. 0,7m/s und ein Randbereich von ca. 0,65m/s.

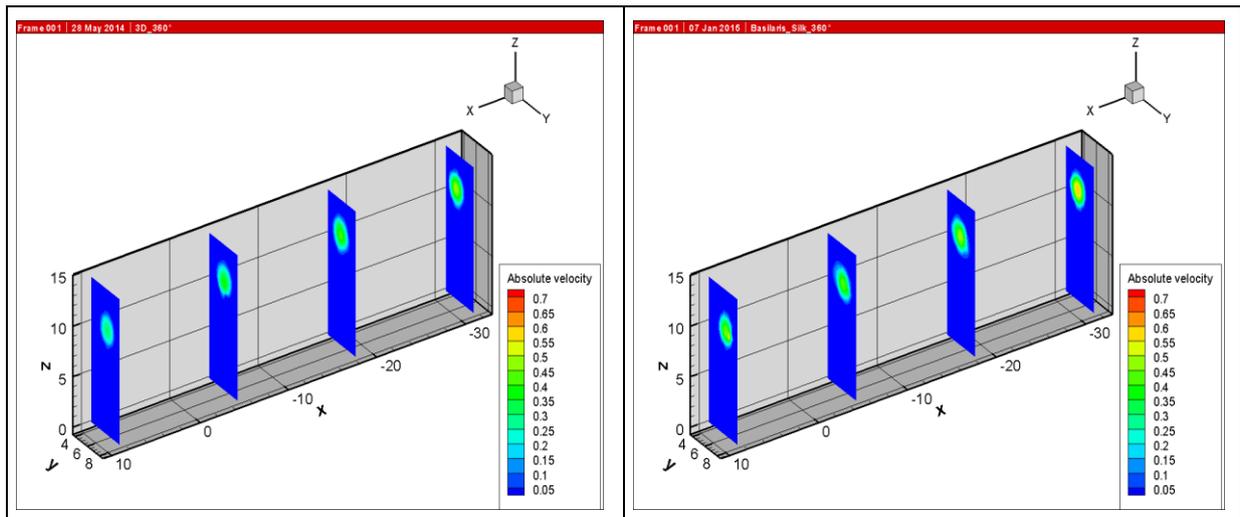
### Phase 315°



Leermodell: Geschwindigkeit in allen Ebenen von ca. 0,5m/s.

Mit FD: Geschwindigkeit in der Ebene eins bis drei von ca. 0,5m/s, in der vierten Ebene ein diskretes Zentrum mit ca. 0,6m/s und ein Randbereich von ca. 0,5m/s.

## Phase 360°



Maximum der Diastole:

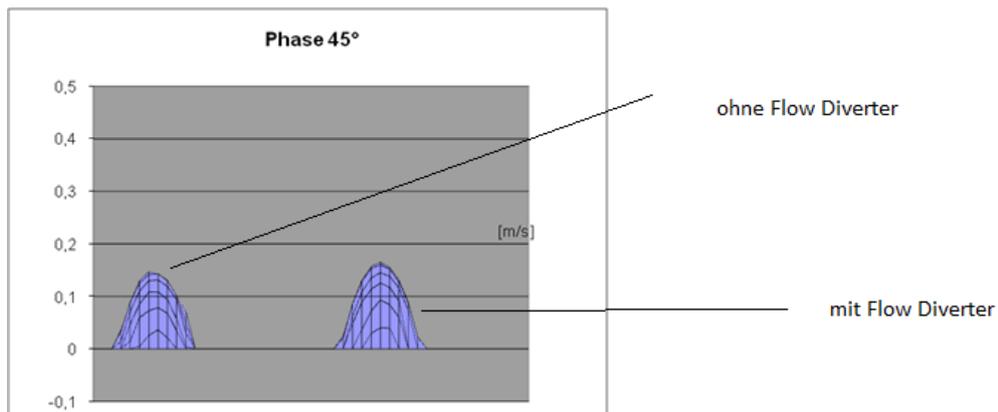
Leermodell: Geschwindigkeit in allen Ebenen von ca. 0,5m/s.

Mit FD: Geschwindigkeit in allen Ebenen von ca. 0,5m/s.

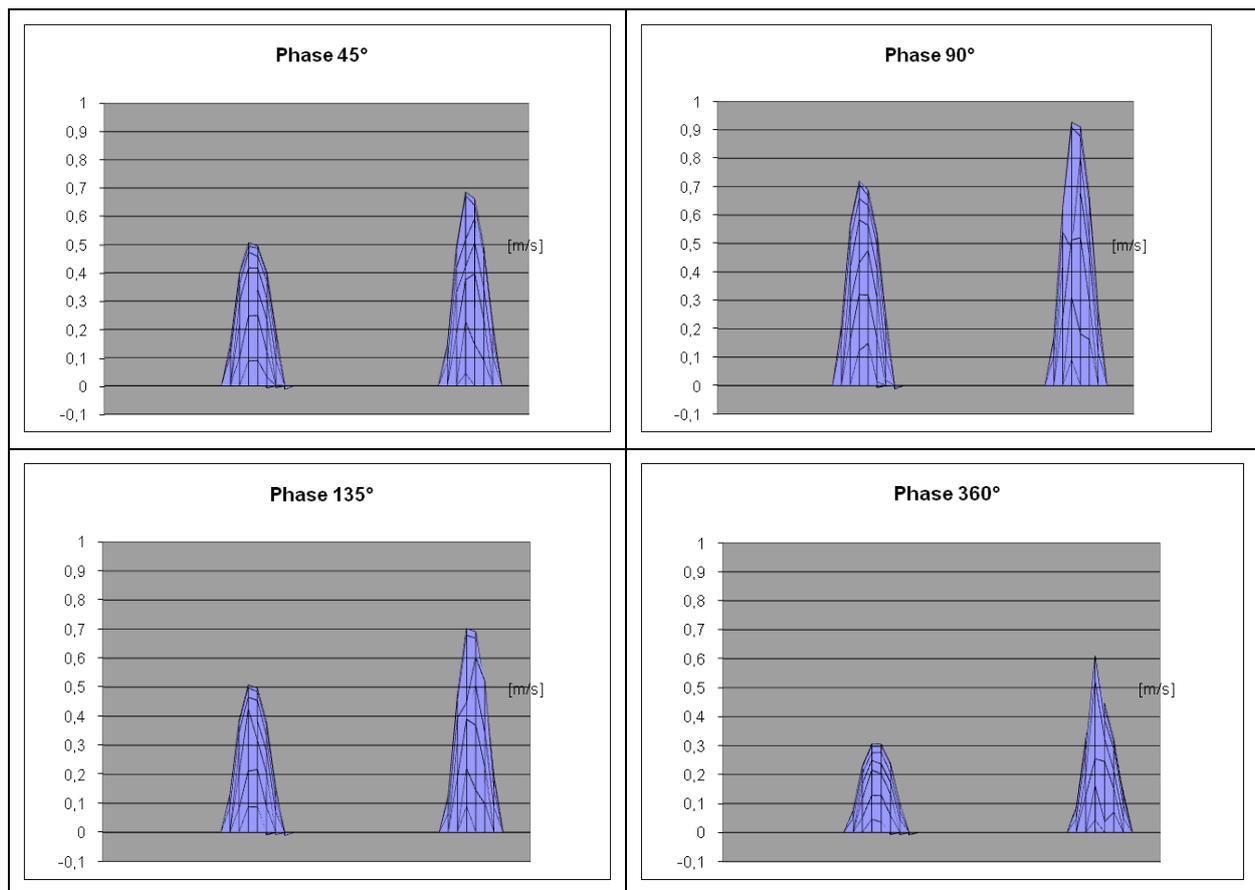
Resultat der Messungen am Hauptast der AB:

Zunahme der Geschwindigkeit in der vierten Ebene (Eingang der Flüssigkeit).

Hier sind noch Geschwindigkeitskurven (als Excel Datei) eingefügt. Die linke Kurve zeigt die Geschwindigkeitsmessung ohne und die rechte Kurve mit FD.



Hier ist die Schnittebene bei  $x=-9$  (vor dem ersten Perforator) dargestellt.



Hier zeigt sich über alle vier dargestellten Phasen, dass nach Implantation der Peak der Geschwindigkeit in dem Abschnitt vor dem ersten Perforator zunimmt.

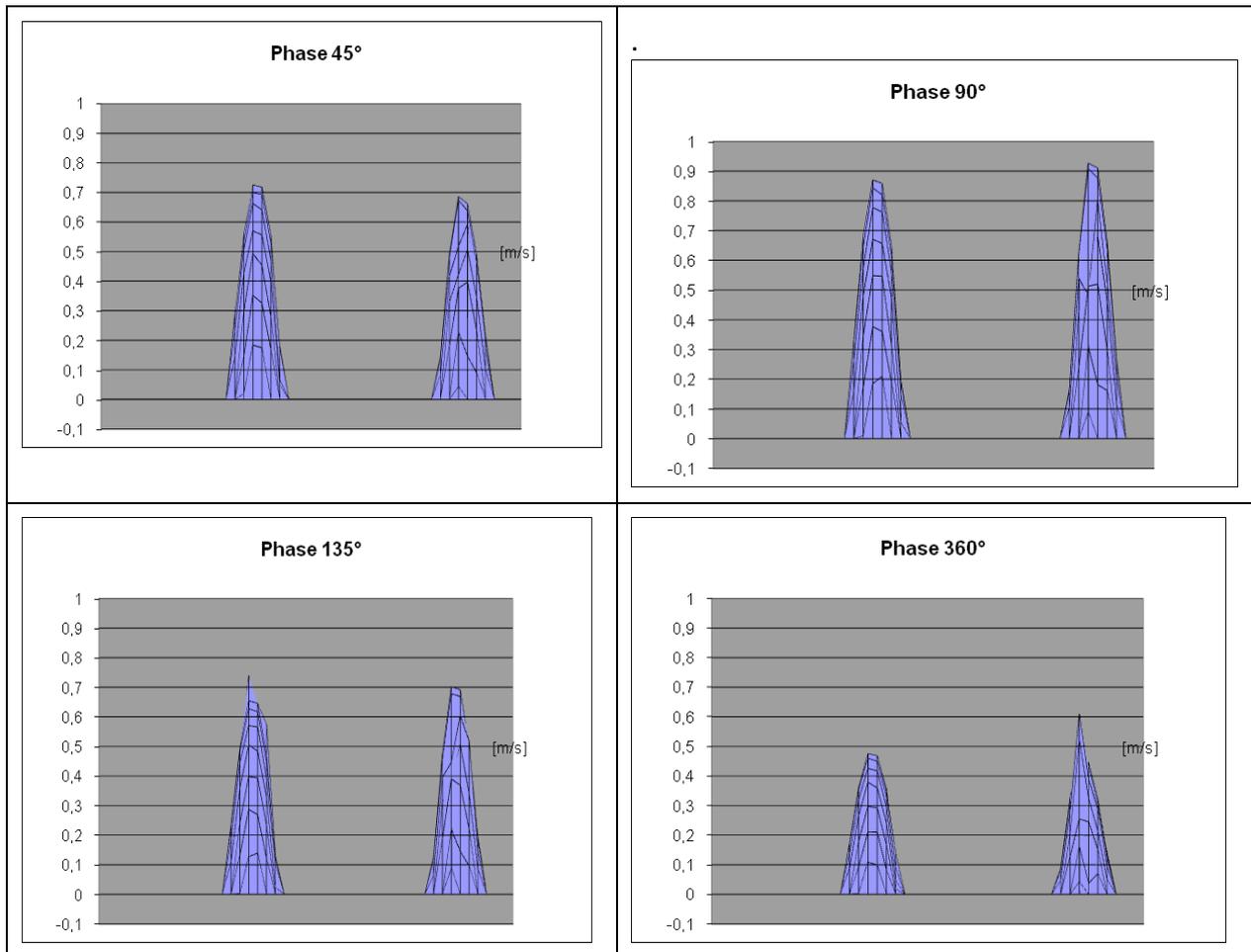
-Bei Phase 45°: 0,5m/s ohne FD und ca. 0,7m/s mit FD. Hier nimmt also die Geschwindigkeit um 0,2m/s zu.

-Bei Phase 90°: (also dem Maximum der Systole zugeordnet): 0,7m/s ohne FD und 0,9m/s mit FD. Hier ergibt sich eine Geschwindigkeitszunahme um 0,2m/s

-Bei Phase 135°: 0,5m/s ohne FD und 0,7m/s mit FD. Eine Zunahme der Geschwindigkeit um 0,2m/s zeigt sich.

-Bei Phase 360°: (also dem Maximum der Diastole zugeordnet): 0,3m/s ohne FD und 0,6m/s mit FD. Also ergibt sich hier eine Zunahme der Geschwindigkeit um 0,3m/s.

Dies sind die Geschwindigkeitsdarstellungen bei  $x=-31$  (nach dem dritten Perforator).



-Phase 45°: 0,7m/s ohne FD und ca. 0,675m/s mit FD. Hier ergibt sich also eine leichte Reduktion der Geschwindigkeit um ca. 0,325m/s.

-Phase 90°: ca. 0,85m/s ohne FD und ca. 0.91m/s mit FD. Hier ergibt sich also eine leichte Zunahme der Geschwindigkeit um ca. 0,06m/s.

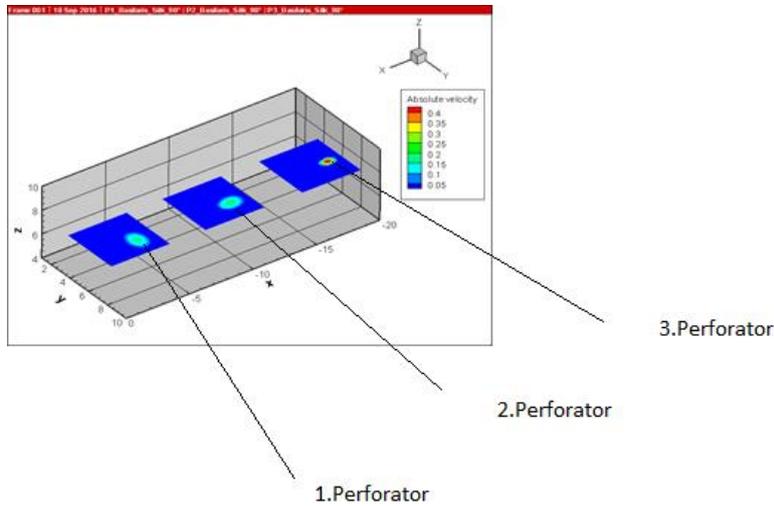
-Phase 135°: ca.0,65m/s ohne FD und 0,7m/s mit FD. Wiederum eine leichte Zunahme der Geschwindigkeit um ca. 0,05m/s.

-Phase 360°: ca. 0,45m/s ohne FD und 0,6m/s mit FD. Wiederum eine Zunahme der Geschwindigkeit um ca. 0,15m/s.

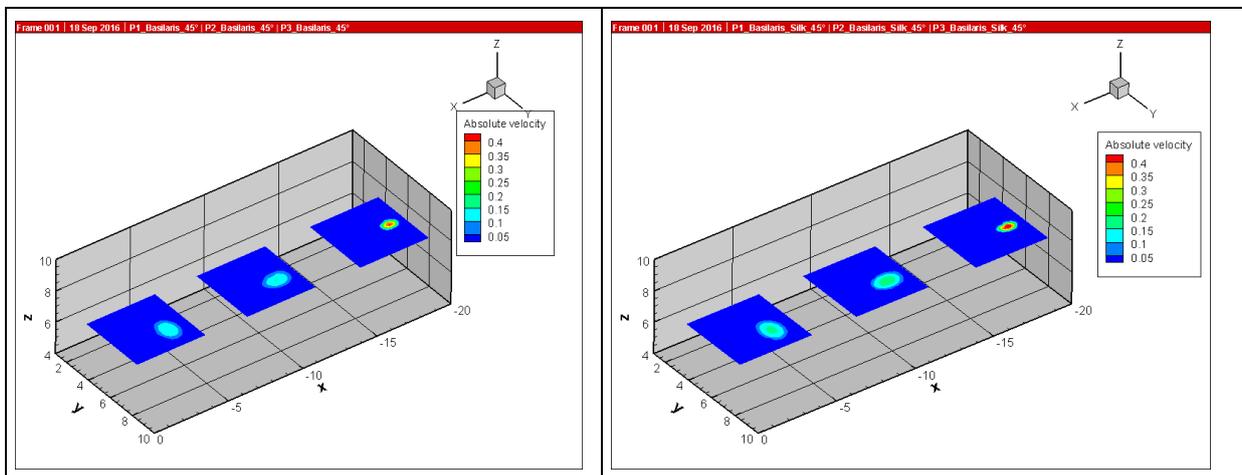
Geschwindigkeitsmessung der Perforatoren (linkes Bild ohne FD rechtes mit FD):

Es wurde eine gleichwertige Skalierung verwendet.

Hier ist die Geschwindigkeitsmessung entlang der Perforatoren dargestellt.



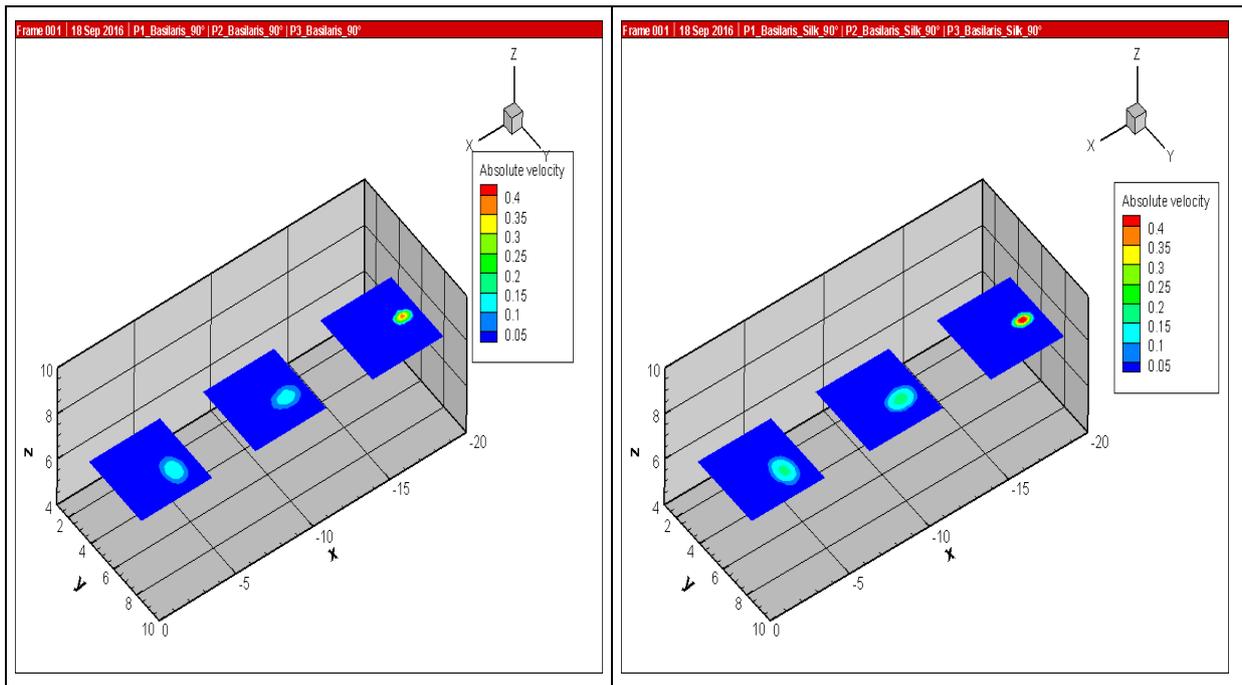
Phase 45°



Leermodell: Geschwindigkeit im ersten Perforator ca. 0,15m/s, im zweiten Perforator ca. 0,15m/s und im dritten Perforator ca. 0,4m/s im Zentrum und ca. 0,3m/s im Randbereich.

Mit FD: Geschwindigkeit im ersten Perforator ca. 0,15m/s, im zweiten Perforator 0,15m/s und im dritten Perforator ca. 0,4m/s im Zentrum und 0,3m/s im Randbereich.

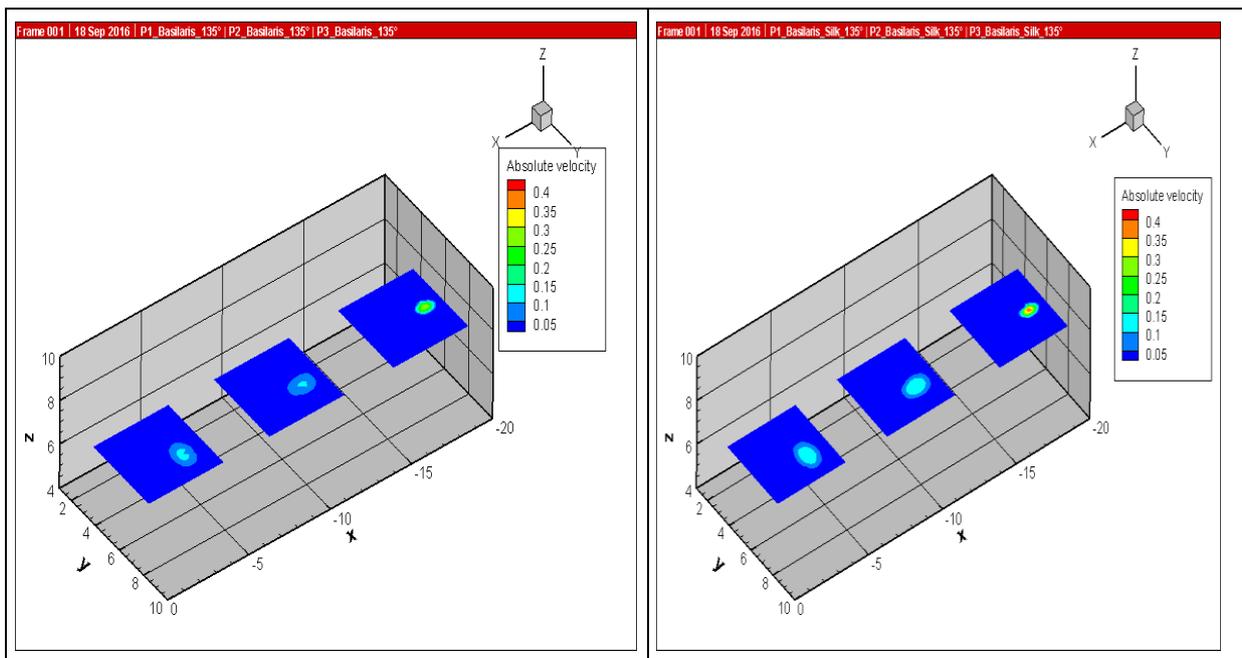
## Phase 90°



Leermodell: Geschwindigkeit im ersten Perforator ca. 0,15m/s, im zweiten Perforator ca. 0,15m/s und im dritten Perforator ca. 0,4m/s im Zentrum und ca. 0,3m/s im Randbereich.

Mit FD: Geschwindigkeit im ersten Perforator ca. 0,15m/s, im zweiten Perforator 0,15m/s und im dritten Perforator ca. 0,4m/s im Zentrum und 0,3m/s im Randbereich.

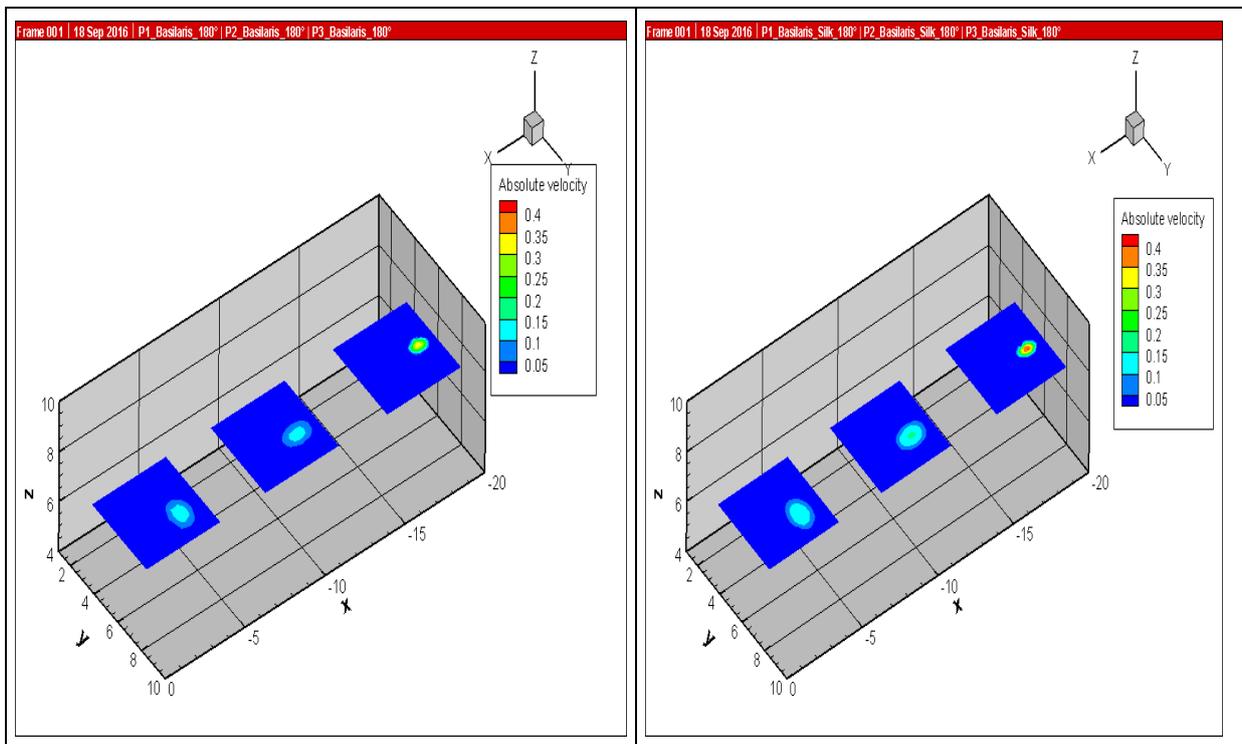
## Phase 135°



Leermodell: Geschwindigkeit im ersten Perforator ca. 0,15m/s im Zentrum und ca. 0,1m/s im Randbereich, im zweiten Perforator ca. 0,15m/s im Zentrum und von ca. 0,1m/s im Randbereich und im dritten Perforator ca. 0,25m/s.

Mit FD: Geschwindigkeit im ersten Perforator ca. 0,15m/s, im zweiten Perforator 0,15m/s und im dritten Perforator ca. 0,4m/s im Zentrum und 0,3m/s im Randbereich.

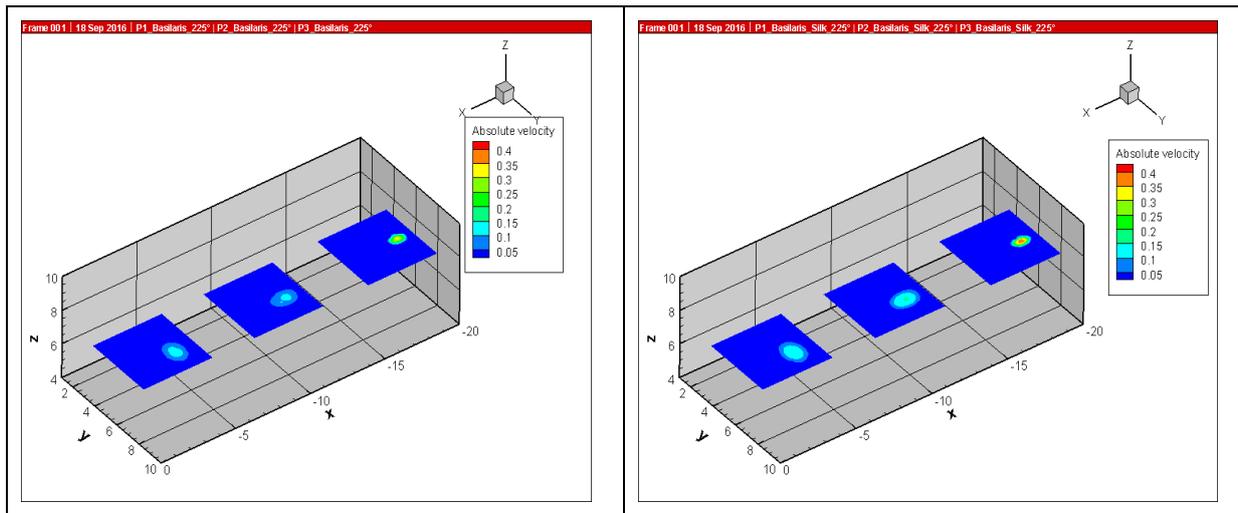
### Phase 180°



Leermodell: Geschwindigkeit im ersten Perforator ca. 0,15m/s im Zentrum und ca. 0,1m/s im Randbereich, im zweiten Perforator ca. 0,15m/s im Zentrum und von ca. 0,1m/s im Randbereich und im dritten Perforator ca. 0,25m/s.

Mit FD: Geschwindigkeit im ersten Perforator ca. 0,15m/s, im zweiten Perforator 0,15m/s und im dritten Perforator ca. 0,4m/s im Zentrum und 0,3m/s im Randbereich.

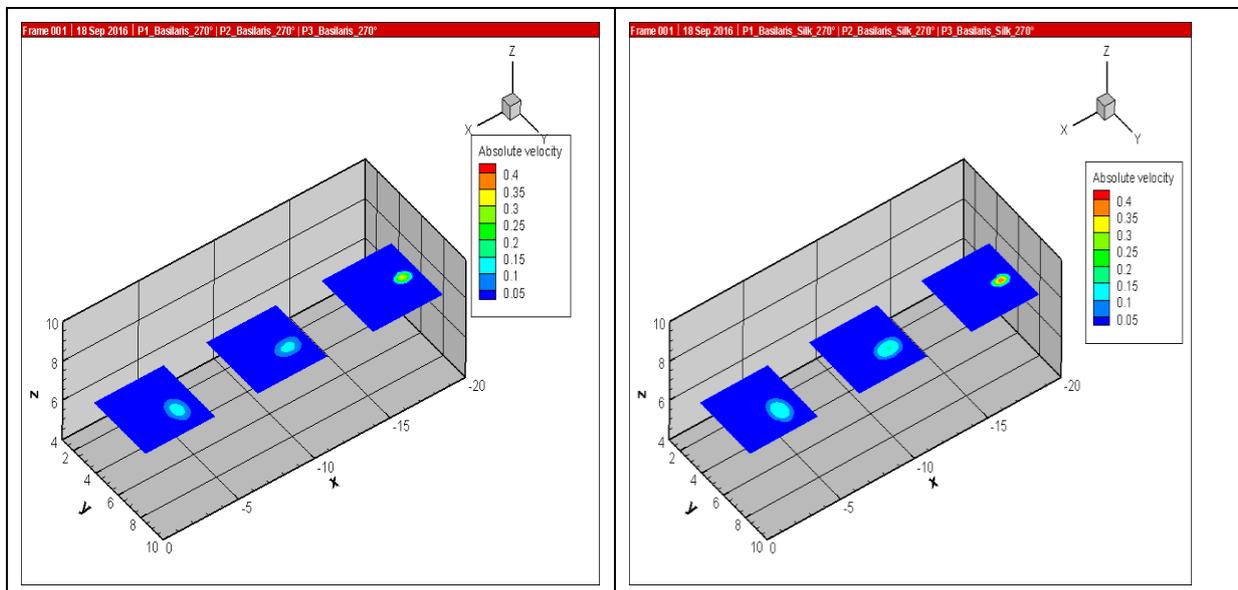
## Phase 225°



Leermodell: Geschwindigkeit im ersten Perforator ca. 0,15m/s im Zentrum und ca. 0,1m/s im Randbereich, im zweiten Perforator ca. 0,15m/s im Zentrum und von ca. 0,1m/s im Randbereich und im dritten Perforator ca. 0,25m/s.

Mit FD: Geschwindigkeit im ersten Perforator ca. 0,15m/s, im zweiten Perforator 0,15m/s und im dritten Perforator ca. 0,4m/s im Zentrum und 0,3m/s im Randbereich.

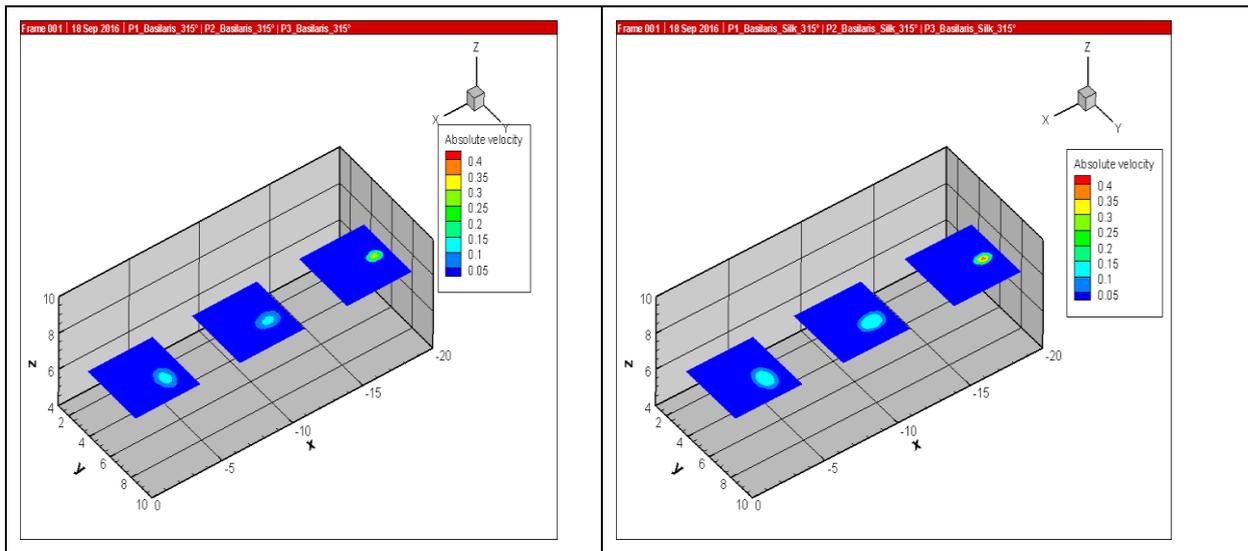
## Phase 270°



Leermodell: Geschwindigkeit im ersten Perforator ca. 0,15m/s im Zentrum und ca. 0,1m/s im Randbereich, im zweiten Perforator ca. 0,15m/s im Zentrum und von ca. 0,1m/s im Randbereich und im dritten Perforator ca. 0,25m/s.

Mit FD: Geschwindigkeit im ersten Perforator ca. 0,15m/s, im zweiten Perforator 0,15m/s und im dritten Perforator ca. 0,4m/s im Zentrum und 0,3m/s im Randbereich.

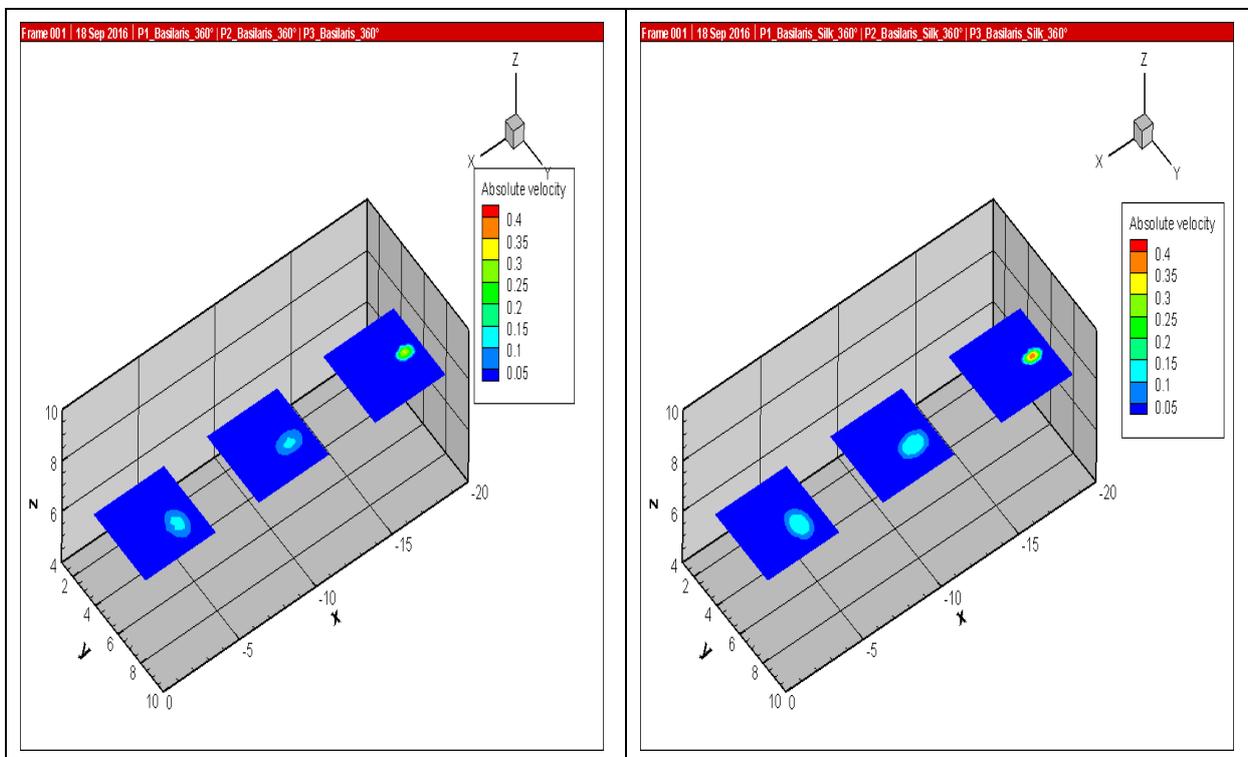
## Phase 315°



Leermodell: Geschwindigkeit im ersten Perforator ca. 0,15m/s im Zentrum und ca. 0,1m/s im Randbereich, im zweiten Perforator ca. 0,15m/s im Zentrum und von ca. 0,1m/s im Randbereich und im dritten Perforator ca. 0,25m/s.

Mit FD: Geschwindigkeit im ersten Perforator ca. 0,15m/s, im zweiten Perforator 0,15m/s und im dritten Perforator ca. 0,35m/s im Zentrum und 0,3m/s im Randbereich.

## Phase 360°



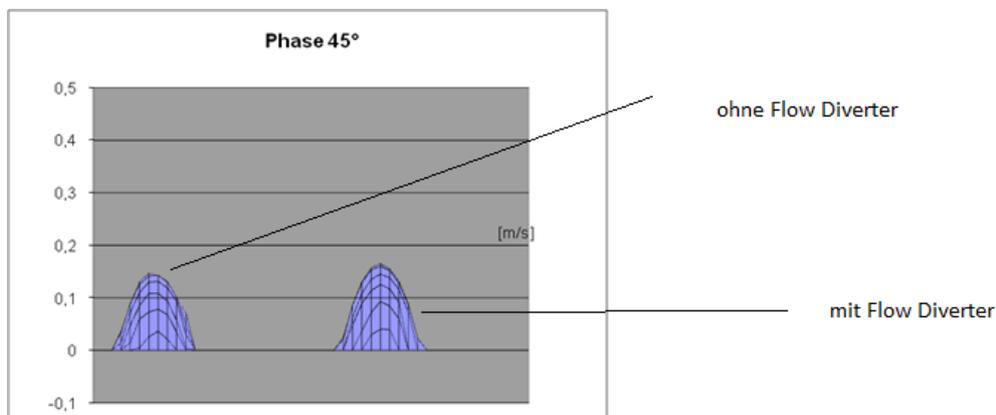
Leermodell: Geschwindigkeit im ersten Perforator ca. 0,15m/s im Zentrum und ca. 0,1m/s im Randbereich, im zweiten Perforator ca. 0,15m/s im Zentrum und von ca. 0,1m/s im Randbereich und im dritten Perforator ca. 0,25m/s.

Mit FD: Geschwindigkeit im ersten Perforator ca. 0,15m/s, im zweiten Perforator 0,15m/s und im dritten Perforator ca. 0,4m/s im Zentrum und 0,3m/s im Randbereich.

#### Zusammenfassung der Ergebnisse der AB:

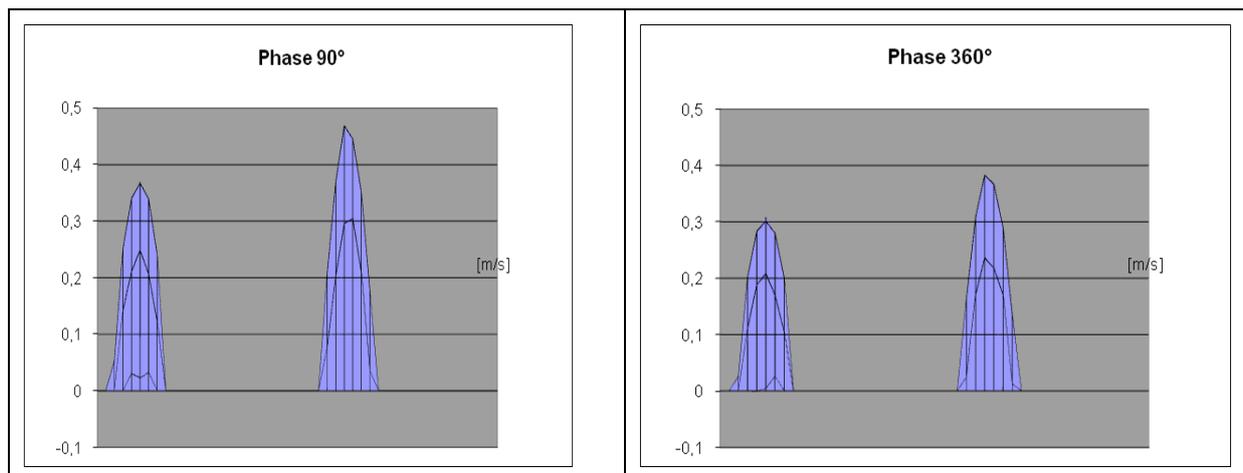
Zunahme der Geschwindigkeiten in allen Perforatoren nach Implantation des FD.

Im Folgenden füge ich noch Excel Darstellungen der Geschwindigkeiten der Perforatoren bei, die dies präzisieren sollen. Das linke Diagramm in einem Excel Diagramm ist die Darstellung ohne und das rechte mit FD.



Bei der Darstellung der Perforatoren sind die Phase 90° (Maximum der Systole) und die Phase 360° (Maximum Diastole) dargestellt.

## Perforator 1



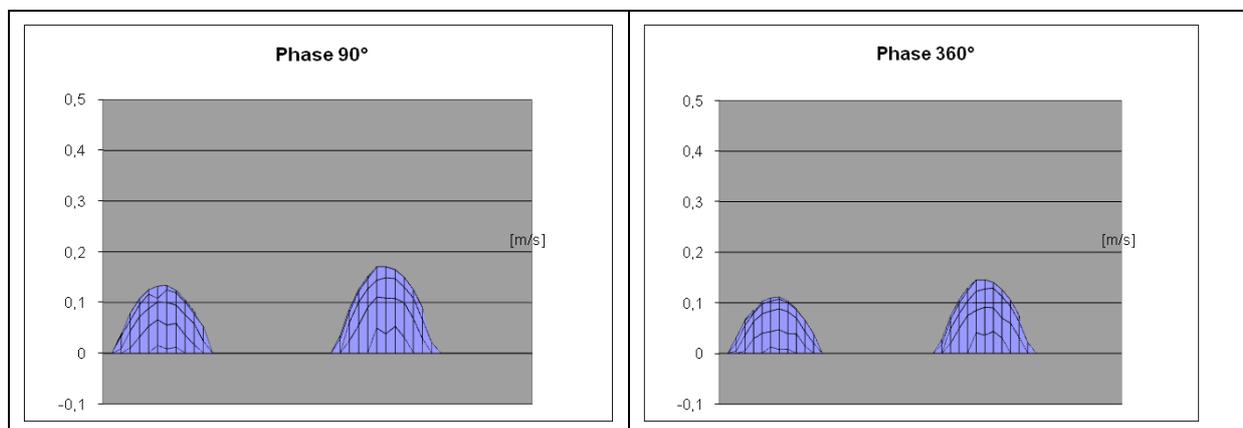
Hier sind die Phase 90° (Maximum der Systole) und die Phase 360° dargestellt.

-Phase 90°: 0,35m/s ohne FD und 0,45m/s mit FD. Somit eine Zunahme um ca. 0,1m/s.

-Phase 360°: 0,3m/s ohne FD und ca. 0,38m/s mit FD. Somit eine Zunahme um ca. 0,08m/s.

Bei beiden Phasen ergibt sich somit für den ersten Perforator eine Zunahme der Geschwindigkeit nach der Implantation des FD.

## Perforator 2

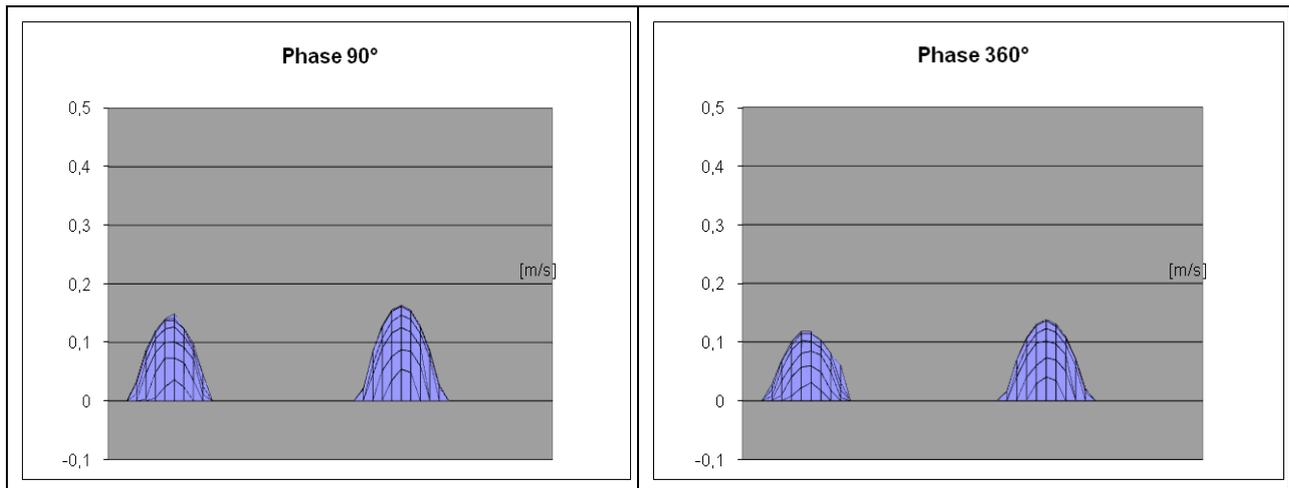


-Phase 90°: ca. 0,125m/s vor Implantation und 0,1725m/s nach Implantation. Somit eine Zunahme um ca. 0,05m/s.

-Phase 360°: ca. 0,11m/s vor Implantation und 0,15m/s nach Implantation. Somit eine Zunahme um ca. 0,04m/s.

Somit ergibt sich auch für den zweiten Perforator eine Zunahme der Geschwindigkeit nach Implantation des FD.

### Perforator 3



-Phase 90°: ca. 0,13m/s ohne FD und ca. 0,15m/s mit FD. Somit eine Zunahme um 0,02m/s.

-Phase 360°: ca. 0,11m/s ohne FD und ca. 0,13m/s mit FD. Somit eine Zunahme um 0,2m/s

#### Zusammenfassung der Perforatoren:

Hier ergibt sich nach der Implantation der FD ebenfalls eine Zunahme der Geschwindigkeiten in allen drei Perforatoren.

## 5. Diskussion

In dieser Arbeit wurde sowohl an einem Silikonmodell einer ACM als auch einer AB mittels Laser-Doppler-Anemometrie die Flussgeschwindigkeit vor und nach Implantation von Flow Divertern gemessen.

In der ACM zeigte sich eine Reduktion des Blutflusses im Aneurysma; die Seitenäste waren jedoch weiter perfundiert.

In der AB zeigte sich eine Zunahme der Geschwindigkeiten sowohl in den drei abgehenden Perforatoren als auch im Hauptast.

Bei der Implantation von FD besteht eine erhöhte Thromboseneigung (sogenannte In-Stent Thrombose). Um eine solche Problematik zu verhindern, wird zur Behandlung intrakranieller Aneurysmen mittels FD eine duale Plättchenhemmung empfohlen. Hierzu wird Aspirin in Kombination mit Clopidogrel häufig angewendet. Das Thienopyridin Clopidogrel (Plavix) ist als Prodrug Teil des Cytochrom P 450 Metabolismus. Dies entsteht durch Oxidation. Über P450 bildet sich der aktive Metabolit, wobei dieser ein Inhibitor des ADP Rezeptors ist. Auf der Oberfläche der Thrombozyten vermittelt dieser die ADP-induzierte Thrombozytenaggregation; Clopidogrel wirkt somit als Thrombozytenaggregationshemmer. Ein häufiges Problem sind sogenannte Non-Responder. Man erklärt sich dies durch Probleme im Cytochrom P 450 Metabolismus, Polymorphismen im ADP Rezeptor und Arzneimittelinteraktionen (z.B. Protonenpumpeninhibitoren). Clopidogrel ist in seiner Wirkung irreversibel, so dass bei einem akuten Interventionsbedarf/chirurgischen Eingriffen ein deutlich erhöhtes Blutungsrisiko besteht. Ein Antidot, wie bei Vitamin K Antagonisten möglich, ist nicht existent. Bei Eingriffen mit einer ASS Monotherapie ist das Blutungsrisiko um das 1,5 fache erhöht. Eine duale Plättchenhemmung jedoch ist mit einem deutlich erhöhten Blutungsrisiko vergesellschaftet. Clopidogrel sollte 7 Tage vor Eingriffen pausiert werden.

Bei Clopidogrel Non-Respondern besteht eine Ausweichoption auf Ticragelol und Prasugrel. Prasugrel (Efient) ist ebenfalls ein Thrombozytenaggregationshemmer. Moore et al. und Soize et al. haben an zwei Patientengruppen die duale Plättchenhemmung in Kombination ASS und Clopidogrel und in Kombination ASS und Ticragelol verglichen [63,64]. Bezüglich der Morbidität und der Letalität einen Monat nach Implantation des FD ergab sich zwischen den beiden Medikamenten kein signifikanter Unterschied. Als Resultat beider Studien waren beide Medikamente medizinisch adäquat. Podlasack et al. haben die Wirkung von ASS in Kombination mit Clopidogrel, von ASS in Kombination mit Prasugrel und von ASS in Kombination mit Tigrageolor verglichen. Tigrageolor und Prasugrel sind Clopidogrel in puncto Mortalität überlegen. Bezüglich ischämischer Ereignisse waren alle drei Kombinationen der dualen Plättchenhemmung gleichwertig. Clopidogrel ist jedoch aus betriebswirtschaftlicher Sicht preislich attraktiver als Ticragelol und Prasugrel.

Martinez-Moreno et al. untersuchten ebenfalls die duale Plättchenhemmung. Hierbei wurden nach der Intervention zusätzlich ein NSAID und ein Steroid appliziert. Bei unselektiven NSAID (Naproxen, Ibuprofen) wird sowohl die COX-1 als auch die COX-2 gehemmt, wobei es zwischen ASS und NSAR zu einer kompetitiven Hemmung kommt, so dass die COX-1 nicht gehemmt werden kann und eine Verringerung der Thrombozytenaggregation nicht stattfindet. Daraus resultierend sind Thrombosen deutlich häufiger. Selektive COX-2 Hemmer (Meloxicam und

Eterocoxib) können jedoch bedenkenlos verwendet werden. Ferner ist eine Medikation mit Steroiden möglich.

Im Bereich der medikamentösen Plättchenhemmung ist weiterhin ein intensiver Forschungsbedarf notwendig. In dieser Arbeit konnten am Modell Geschwindigkeiten mit einer Flüssigkeit, die blutähnliche Eigenschaften aufweist, gemessen werden. Die Frage der Thromboseproblematik, der dualen Plättchenhemmung und der In-Stent Thrombosen kann in dieser Arbeit nicht diskutiert werden und stellt somit einen Schwachpunkt dar.

Ein neuer Ansatz In-Stent Stenosen zu unterbinden, ist die Oberflächenbeschichtung des Stents zu verändern. Hierzu werden zwei Devices verwendet; der FRED und zum anderen der PED. Die neuartige Beschichtung nennt sich Field Shield Technology. Dies ist eine Phosphorocholinbeschichtung, welche die Gefahr einer Thrombose vermindern soll. Diese Technologie bietet besonders bei Problemen im Kontext mit Problemen der dualen Plättchenhemmung [65].

Griessenauer et al. haben die Field Shield Technology untersucht [65]. Hierbei wurde bei einer 38-jährigen Patientin mehrere Aneurysmen sowohl mittels Coiling als auch mittels Field Shield Technology FD behandelt. Eine Kontrolluntersuchung nach 3 Monaten konnte einen totalen Verschluss der Aneurysmen konstatieren, so dass diese Methode als sicheres Verfahren gewertet werden kann.

Aguilar et al. untersuchten an einem Flow Diverter (p64) die ISS [66]. Hierzu wurden 205 Patienten mit 223 Aneurysmen untersucht. 9 Monate nach der Implantation wurde mittels DSA eine Kontrolluntersuchung durchgeführt, wobei eine ISS mit einer Wahrscheinlichkeit von 8,5% auftrat. Neurologische Ausfälle konnten jedoch nicht festgestellt werden.

In dieser Arbeit wurde der Silk Flow Diverter getestet. Es sind jedoch andere Flow Diverter auf dem Markt; im folgenden Abschnitt stelle ich die konkurrierenden Devices vor: zum einen der Pipeline Embolization Device (Covidien, Mansfield, MA, USA), der Flow Re-direction Endoluminal Device (FRED) (Microvention, Tustin, CA, USA), der p64 Flow-Modulation Device (Phoenix, AZ, USA) und der Surpass Flow Diverter (Surpass; Stryker Neurovascular, Fremont, CA, USA) [67]. Bei der Literaturrecherche ist auffallend, dass vor allem zum PED und Silk FD durchaus viele Studien bekannt sind.

Diaz et al. untersuchten 14 Aneurysmen bei 13 Patienten, welche mit dem FRED Device behandelt wurden [68]. Nach der Implantation wurde mittels Angiographie und CT das Aneurysma dargestellt. Hierbei zeigte sich nach der Implantation eine Reduktion der Flussgeschwindigkeit in den Aneurysmen. Nachteil dieser Studie ist, dass sie keine Langzeitergebnisse widerspiegelt. Als Vorteil des FRED wird die mechanisch einfache Handhabung und Implantation beschrieben.

Briganti et al. befassten sich mit dem p 64 FD. Hierbei wurden 6 intrakranielle Aneurysmen an 5 Patienten mittels p 64 behandelt [67]. Zur Überprüfung der Wirkung des Device wurde nach der Implantation eine Angiographie durchgeführt, wobei sich eine Reduktion der

Flussgeschwindigkeit in den Aneurysmen zeigte. Technisch war der p 64, wie auch der FRED, einfach zu platzieren. Retrospektive Studien zum p 64 sind noch keine vorhanden.

Für künftige Dissertationen kann sowohl anhand des p 64 als auch anhand des FRED eine retrospektive Studie angefertigt werden.

Der Pipeline Embolization Device ist ein FD, der vielfach eingesetzt wird. Keskin et al. führten eine retrospektive Studie zum PED durch; diese untersuchte 25 Aneurysmen bei 24 Patienten. Als Resultat zeigte sich nach 6 Monaten eine Okklusionsrate von 100%. Die Studie kam zum Ergebnis, dass der PED ein für Interventionen geeignetes Device ist. Kole et al. führten ebenfalls eine Studie zum PED durch [69]. Hierbei wurden 158 Aneurysmen in 124 Patienten behandelt. Die Okklusionsrate betrug nach ca. 26 Monaten 80%. Die Studie kam zum Ergebnis, dass besonders PED Devices mit einem kleinen Durchmesser für die Behandlung besonders effektiv sind. Dies wurde im Kontext mit der höheren Dichte kleiner Devices diskutiert.

Beim verwendeten Versuchssystem handelt es sich um ein System, welches den menschlichen Organismus imitiert. Somit können Einflüsse - wie Blutdruckschwankungen, Gefäßanomalien etc. - nicht in die Messergebnisse einbezogen werden. Wir gehen bei den Messungen von konstanten Blutdruckwerten aus. Außerdem ist eine Messung mittels Gefäßnachbildungen erfolgt.

Hier ist zum einen die Laser-Doppler-Anemometrie. Diese kann Geschwindigkeiten im Fluid messen; Voraussetzung ist hier die Transparenz der Modellwand und des Versuchsfluids. Diese Faktoren sind in diesem Versuch gegeben.

Grundsätzlich wird für die Messungen eine Flüssigkeit benötigt, die dem Fließverhalten von Blut ähnelt. Beim verwendeten Fluid handelt es sich, wie bei Blut, um ein nicht-Newtonsches Fluid [54]. In der Wissenschaft wird der Einsatz der beiden Flüssigkeiten (Newtonsche vs. nicht-Newtonsche) komplex diskutiert; Morales et al. haben die Blutgeschwindigkeiten nach dem Coiling mittels Computersimulation gemessen [70]. Newtonsche Flüssigkeiten stellen eine Vereinfachung der rheologischen Eigenschaften mit einer konstanten Viskosität dar. Nicht-Newtonsche Flüssigkeiten dagegen haben bei niedriger Scherrate nicht-Newtonsche und bei hoher Scherrate Newtonsche Eigenschaften. Hierbei wurde der Newtonschen Flüssigkeit die Eigenschaft zugeschrieben, dass im Aneurysma die Flussgeschwindigkeiten erhöht werden; nicht Newtonschen Flüssigkeiten wurde eine Erhöhung der Geschwindigkeit am Fundus des gecoilten Aneurysmas zugeschrieben. Nichtsdestotrotz kam die Studie zum Ergebnis, dass die Differenzen der konkurrierenden Messungen zu gering waren, um zwischen den Flüssigkeiten unterscheiden zu können. Nach Kerber et al. wird Blut als nicht-Newtonsche Flüssigkeit bezeichnet [59,60]. Moravec et al. haben mit der in dieser Arbeit verwendeten Anlage Newtonsche und nicht-Newtonsche Fluide gemessen, wobei Differenzen vor allem im Bereich der Bifurkationen bestanden [58]. Mit der Auswahl des nicht-Newtonschen Fluids vereint man somit die Eigenschaften von Blut und hat eine bessere Messgenauigkeit. Außerdem muss die Flüssigkeit, um Brechungsphänomene zu unterbinden, einen Brechungsindex ( $n=1,409$ ) aufweisen, der dem Brechungsindex von Silikonkautschuk gleicht. Ein klarer Nachteil des Fluids sind etwaige Verdunstungsprozesse, die zu einer Veränderung der Viskosität führen. Ferner muss die Absorption des Lasers durch das Fluid möglichst gering sein; dies wird durch die Transparenz des Systems ermöglicht. Das im Versuch verwendete Glycerin-Wasser-Separan

Gemisch erfüllt die vorher beschriebenen Anforderungen. Außerdem können Thrombosierungsprozesse nicht bestimmt werden. Somit ist diese Modellmessung in diesem Bereich limitiert.

Zur Bestimmung der Teilchengeschwindigkeit wurde in diesem Versuch die Laser-Doppler-Anemometrie verwendet. In der Wissenschaft wurden Messungen mit konkurrierenden Verfahren durchgeführt. Anzuführen sind hier die CFD (Computational Fluid Dynamic) und Phasen-Kontrast MRT [71,72,73]. Die CFD Methode ist ein äußerst verlässliches Instrumentarium, um Geschwindigkeiten in Gefäßen zu messen. Rayz et al. haben mittels MRT Datensätzen Gefäße erstellt; diese wurden dann mittels CFD bezüglich der Geschwindigkeit untersucht und mit MRT Geschwindigkeitsmessungen verglichen. Als Resultat kann die CFD als sichere Methode beschrieben werden, wobei diese auch Schwächen aufweist [73].

Bei dem hier durchgeführten Experiment handelt es sich um einen Modellversuch. Zum einen wurden Gefäße nachgebildet; dies bedeutet, dass das Gefäß nicht, wie im realen Organismus, von Gewebe (Fett, Muskeln, Knochen) umgeben ist. Somit ergeben sich mehrere Fragen. Unter anderem wie stark sich ein Gefäß im Organismus erweitert. Zusätzlich können histologische Problemstellungen (Endothelschaden, Bildung einer Neointima) nicht diskutiert werden. Ferner sind muskuläre Reaktionen (ein etwaiger Vasospasmus) nicht beurteilbar.

Die durchgeführten Messungen ergaben eine Reduktion des Blutflusses im Aneurysma. Im Seitenast, in dem kein Flow Diverter lag, konnte eine diskrete Reduktion der Geschwindigkeit gemessen werden. Im Seitenast mit FD konnte keine relevante Änderung der Geschwindigkeit festgestellt werden. Murthy et al. haben acht Studien mit 285 Patienten, die 317 Aneurysmen hatten, nach der Implantation von FD ausgewertet [74]. Es wurden hierbei 37,9% als kleine Aneurysmen, 44,4% als große Aneurysmen und 17,7% als Riesenaneurysmen beschrieben. Es zeigte sich eine Mortalität von 4,9% und eine Ruptur der Aneurysmen von 3,5%. Durchblutungsstörungen und ein Verschluss des Hauptgefäßes lagen bei 10%. Das Ergebnis zwölf Monate nach der Implantation zeigte eine Verschlussrate der Aneurysmen von 81,8%, wobei 216 von 264 Aneurysmen komplett verschlossen waren. Strauss et al. publizierten eine retrospektive Studie, in der 60 Patienten mit 67 Aneurysmen zwischen 2008 und 2013 mit Silk FD behandelt wurden [75]. 15 Aneurysmen waren im hinteren Kreislauf und 52 im vorderen Kreislauf. Im vorderen Kreislauf zeigte sich folgende Verschlussrate: kleine Aneurysmen (96%), große Aneurysma (68%) und Riesenaneurysmen (83%). Im hinteren Kreislauf: kleine Aneurysmen (75%), große Aneurysmen (100%) und Riesenaneurysmen (50%). Gesamt betrachtet ergab sich eine Verschlussrate von 79%.

Die Auswertung der Messungen der AB ergeben eine Zunahme der Geschwindigkeiten nach der Implantation des FD. Dieses Ergebnis, das gegen die etablierte Meinung einer Reduktion des Durchflusses stößt, stellt keine neue Entdeckung dar, sondern am ehesten handelt es sich um einen Messfehler. Dass es um einen Messfehler handelt, kann in der Ebene 4 gesehen werden. Hier sollten die Eingangsgeschwindigkeiten für die beiden Modelle gleich sein, da die Wirkung des FD noch nicht stattfindet. Im Modell mit FD wurde hier eine erhöhte Geschwindigkeit gemessen. Diese Tatsache deutet auf eine Veränderung der Viskosität unmittelbar vor der Messung. Diese könnte z.B. auf Verdunstungsprozesse und Änderung der Raumtemperatur

zurückgeführt werden. Diese Abweichung der Viskosität wurde nicht sofort erkannt und die Messung wurde durchgeführt. Somit ist ein direkter Vergleich der Geschwindigkeiten vor und nach der Implantation nicht mehr möglich. Die Ergebnisse können somit nicht in Zusammenhang mit klinischen Studien gesetzt werden. Die Quantifizierung der Reduktion ist retrospektiv nicht mehr möglich; aus dem Experiment lässt sich jedoch qualitativ beweisen, dass alle Perforatoren und der Hauptast vor und nach der Implantation des FD genug perfundiert waren.

Maingard et al. beschrieben bei der Behandlung mit FD eine ca. 3 prozentige Wahrscheinlichkeit des Verschlusses eines Seitenastes [76]. Sowohl die Messung der AB als auch die Messung der ACM zeigten eine Perfusion der Nebenäste. Nach unserer Auswertung sind mit der Implantation assoziierte Erkrankungen (Apoplex etc.) nicht auf durch den FD unterbundenen Blutstrom in einem Seitenast zurückzuführen. Ferner beschrieben diese eine Thrombose des Aneurysmainhaltes nach ca. 6 Wochen und eine Verkleinerung des Aneurysmasackes nach ca. 6 Monaten.

Kritisch bleibt anzumerken, dass die Auswertungen keine Langzeitergebnisse darstellen. Das Verhalten im Aneurysma nach definierten Abständen (1 Monat, 3 Monate und 6 Monate) wäre interessant. An der gemessenen Anlage ist eine kontinuierliche Inbetriebnahme dieser leider nicht möglich. Dies wäre für zukünftige in vitro Arbeiten (Dissertationen) ein interessanter Ansatzpunkt.

## **6. Zusammenfassung**

### **Ziel**

Ziel der Arbeit war es, den Einfluss von Flow Divertern nach Implantation jeweils in ein Modell der Arteria basilaris und der Arteria cerebri media auf ihre hämodynamischen Eigenschaften zu untersuchen. FD werden neuerdings zur endovaskulären Behandlung von intrakraniellen Aneurysmen eingesetzt. Die Therapie mit FD steht in Konkurrenz zu anderen häufig bei Aneurysmen angewandten Verfahren, wie beispielsweise dem neurochirurgischen Clipping oder dem neuroradiologischen, endovaskulären Coiling. Mechanisch gesehen sind FD Stents mit einer engen Maschung. Durch die Implantation von FD werden im Wesentlichen zwei Hauptziele angestrebt. Zum einen soll, bedingt durch die enge Maschung, der Bluteinstrom in das Aneurysma verringert werden; als Folge soll dann im Zeitraum von mehreren Wochen ein Thrombus im Aneurysmasack entstehen und dadurch das Aneurysma vom Blutfluss eliminiert werden. Zum anderen wird die Bildung einer Neointima im Hauptgefäß erwartet.

### **Methodik**

An einer in der Neuroradiologie der TUM existierenden Anlage zur Untersuchung der Hämodynamik in Blutgefäßen wurden zwei Modelle von vaskulärer Pathologie untersucht. Ein Modell einer Gefäßbifurkation der ACM mit einem Hauptast, der sich in zwei Seitenäste aufteilt, und einem sich in der Bifurkation befindlichen Aneurysma, ferner ein Aneurysmamodell der AB mit drei abgehenden Perforatoren. In maßstabsgetreue Silikonmodelle beider Arterien wurden kommerziell erhältliche FD (Firma Abmedica) implantiert. Um physiologische Kreislaufverhältnisse zu imitieren, stand ein Strömungskreislauf zur Verfügung, welcher eine pulsatile Strömung erzeugte. Ferner wurde mit einer blutähnlichen nicht-Newtonschen Flüssigkeit gemessen. Der Blutfluss wurde in beiden Modellen jeweils vor, innerhalb und nach dem Stent gemessen. Im direkten Vergleich konnte jeweils der Fluss nach FD Implantation zur Messung am Leermodell korreliert werden.

### **Ergebnisse**

Als Ergebnis zeigte sich in der ACM, dass sich eine deutliche Reduktion der Flussgeschwindigkeiten im Aneurysma ergab. In den Seitenästen reduzierte sich in dem Ast, in dem kein FD lag, die Geschwindigkeit diskret. Im Modell der AB zeigte sich nach Implantation eine Zunahme der Geschwindigkeiten sowohl im Hauptast als auch in den drei abgehenden Perforatoren. Dieses Ergebnis war überraschend und wird am ehesten als Messfehler bei sich veränderten Viskositäten interpretiert.

### **Ausblick**

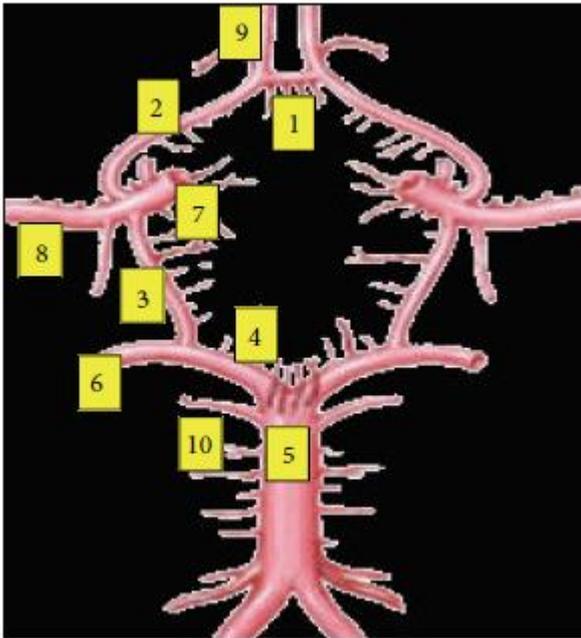
Grundsätzlich zeigen die Untersuchungen, dass es mit dem gewählten experimentellen Ansatz möglich ist, den Einfluss von künstlich eingebrachten Implantaten wie z.B. FD auf die Hämodynamik in Aneurysmen zumindest bis zu einem gewissen Grad zu simulieren. Auf der anderen Seite haben solche Untersuchungen natürlich auch erhebliche Einschränkungen, da

diese beispielsweise keine Aussage über Veränderungen im zeitlichen Verlauf, wie z.B. die Bildung einer Neointima, als Folge einer Implantateinbringung zulassen. Auch erlauben solche Untersuchungen keine Rückschlüsse zu Fragen der Entstehung von thrombotischen Ereignissen im Rahmen der Materialeinbringung.

## 7. Danksagung

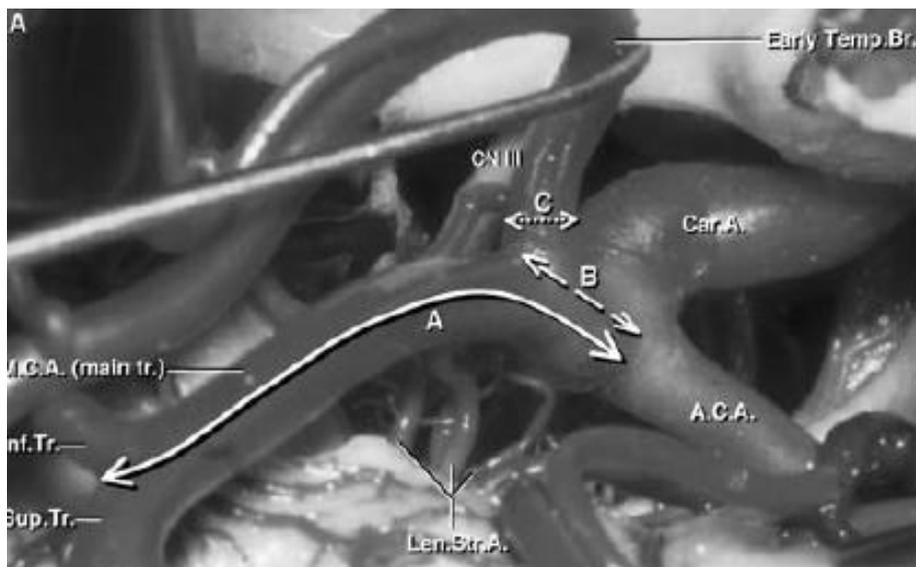
Meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. Zimmer und Herrn Dr. Prothmann, auf deren Initiative dieses Projekt entstanden ist, bin ich großen Dank schuldig. Bei allen medizinischen und organisatorischen Fragen konnte ich auf ihre Hilfe zurückgreifen. Ferner möchte ich mich ausdrücklich bei Herrn Dr. (Univ. -Padua) Andrea Balasso für die tätkräftige Unterstützung bei der Herstellung der Modelle und bei der Unterstützung bezüglich der Messungen bedanken. Zusätzlich gilt mein Dank Herrn Professor Dr.-Ing. Liepsch für die Bereitstellung der Messanlage.

# Anhang



**Abbildung 25: Circulus arteriosus cerebri**

1=Arteria communicans anterior; 2=Vorgesaltete Äste der Arteria communicans anterior; 3=Arteria communicans posterior; 4=Arteria carotis interna; 5=Arteria basilaris; 6=Arteria cerebri media; 7=Arteria carotis interna; 9=Nachgeschaltete Äste der Arteria communicans anterior; 10=Arteria superior cerebelli [77]

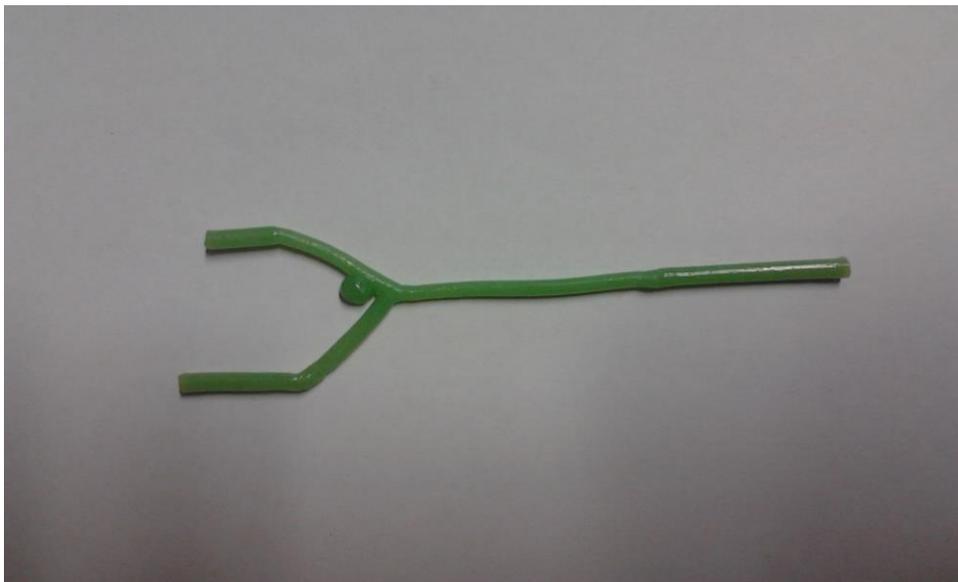


**Abbildung 26: Arteria cerebri media (ACM) bei eröffnetem Leichnam**

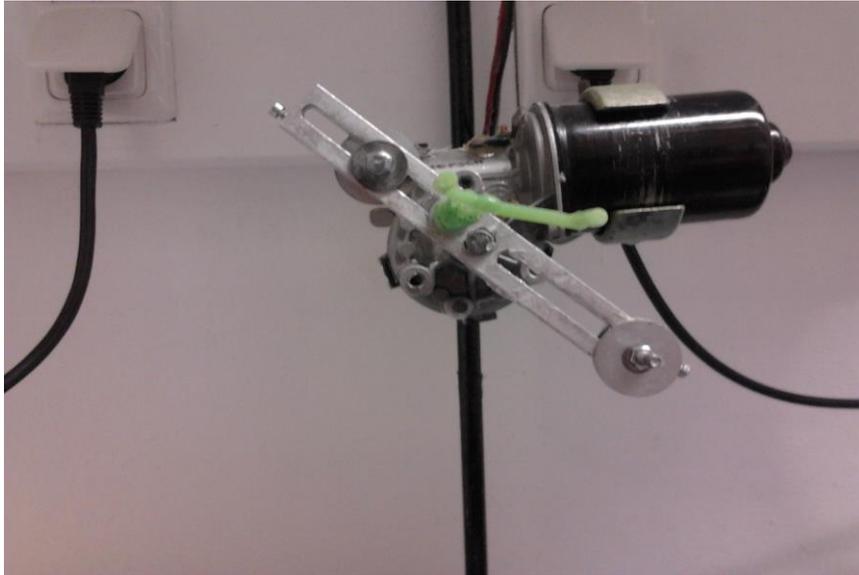
Auf der Abbildung 26 ist der Hauptast (Main trunk) zu sehen. Der Hauptast teilt sich in einen oberen und unteren Ast (linke Bildseite). Der Buchstabe A stellt den Bereich des Hauptastes bis zur Bifurkation (Prebifurcation Part) dar [6].



**Abbildung 27: Refraktometer**



**Abbildung 28: Wachskern der Arteria cerebri media (ACM)**



**Abbildung 29: Wachskern am rotierenden Motor**



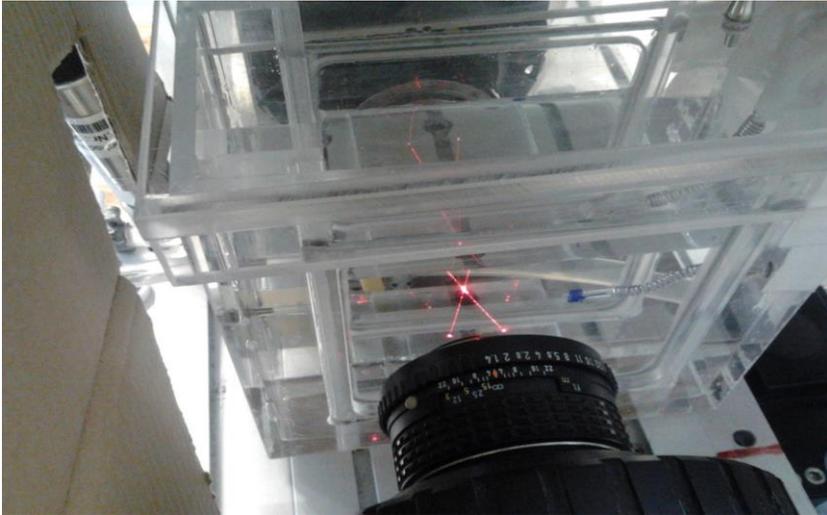
**Abbildung 30: Kernform der Arteria cerebri media (ACM)**



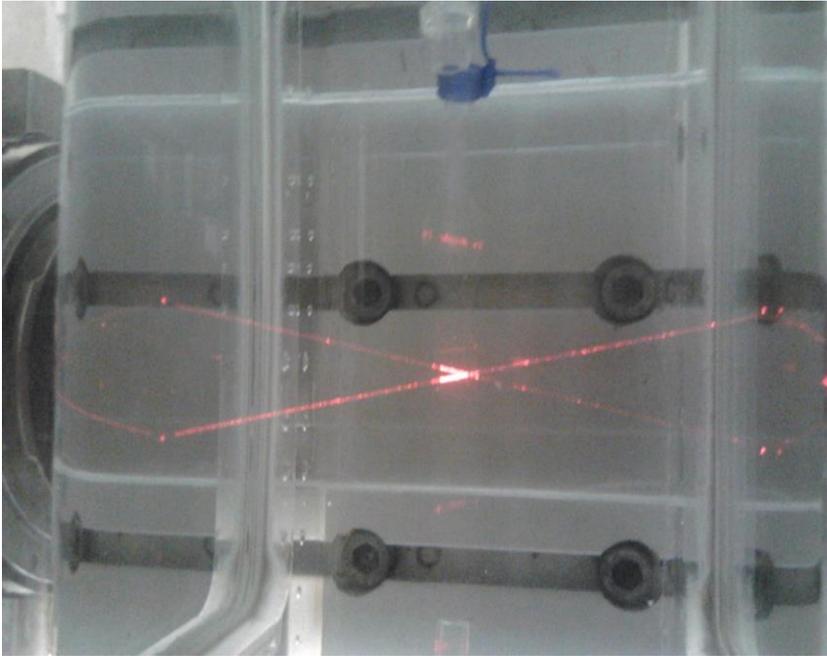
**Abbildung 31: Kernform der Arteria basilaris (AB)**



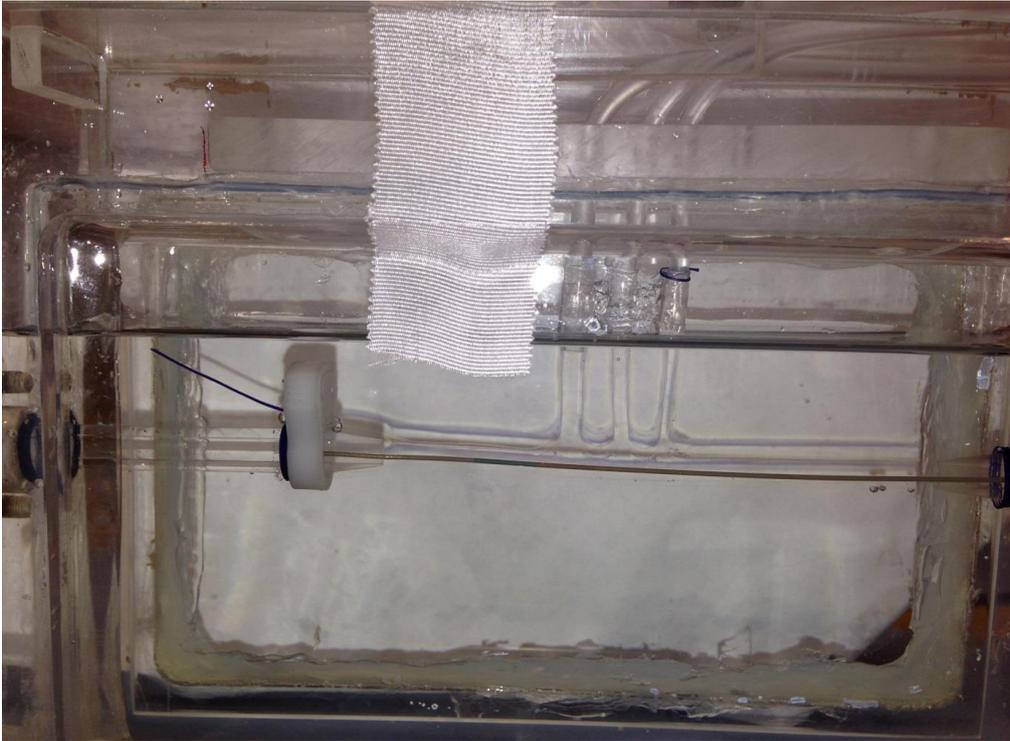
**Abbildung 32: Modell der Arteria cerebri media (ACM)**



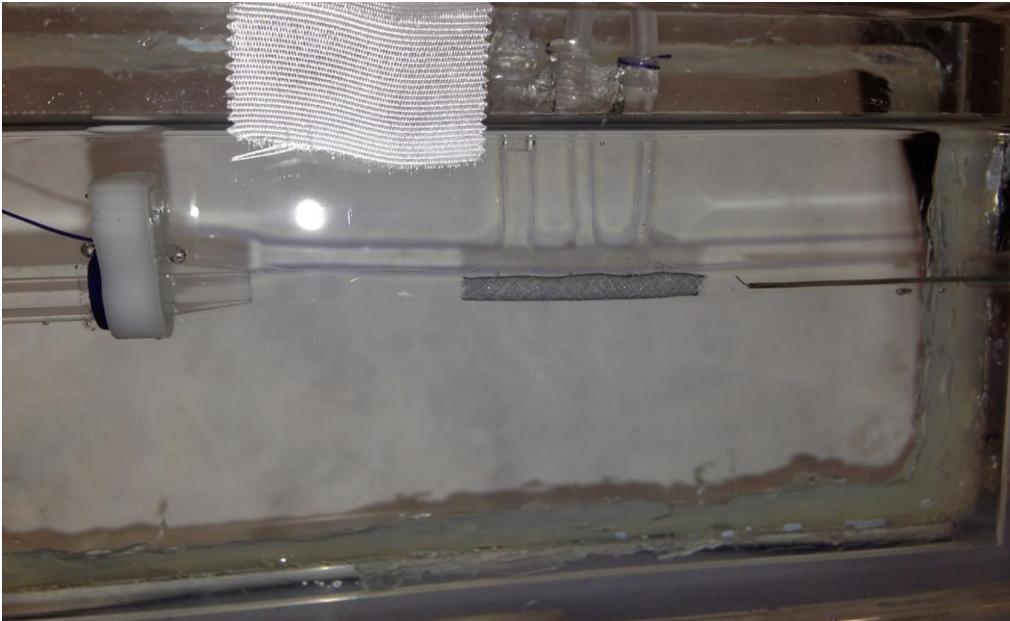
**Abbildung 33: sich kreuzende LDA Strahlen**



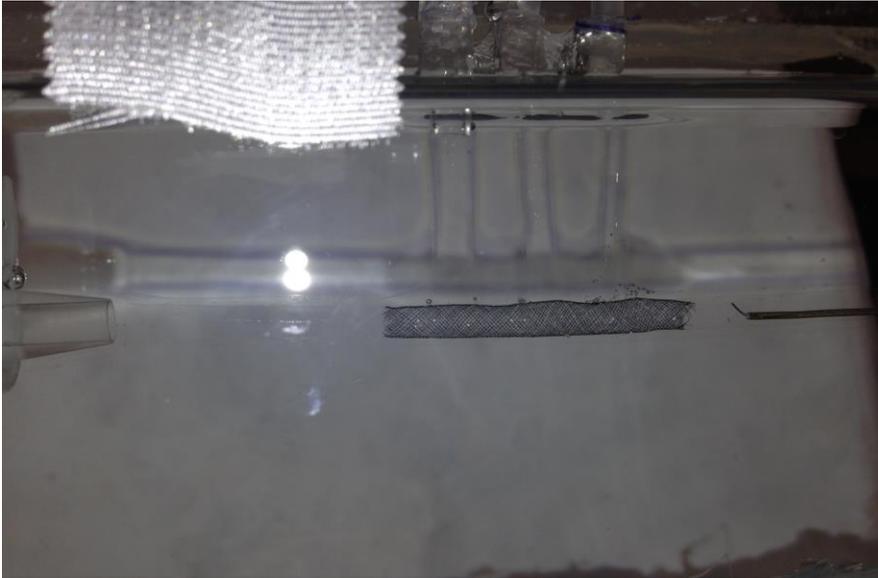
**Abbildung 34: sich kreuzende LDA Strahlen**



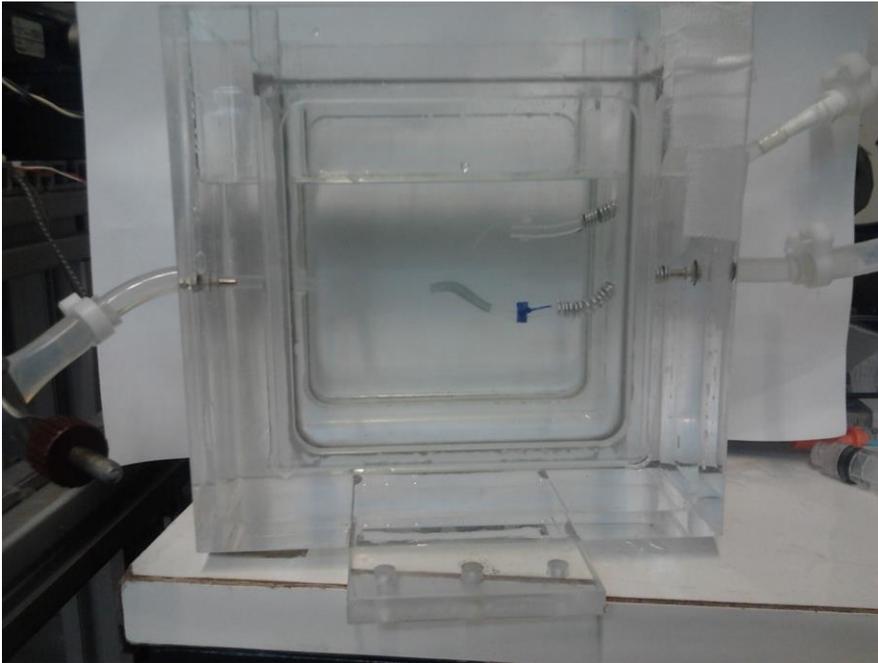
**Abbildung 35: Arteria basilaris (AB) ohne Flow Diverter im Modellkasten**



**Abbildung 36: Arteria basilaris (AB) mit Flow Diverter im Modellkasten**



**Abbildung 37: Arteria basilaris (AB) mit Flow Diverter im Modellkasten**



**Abbildung 38: Arteria cerebri media (ACM) mit Flow Diverter im Modellkasten**

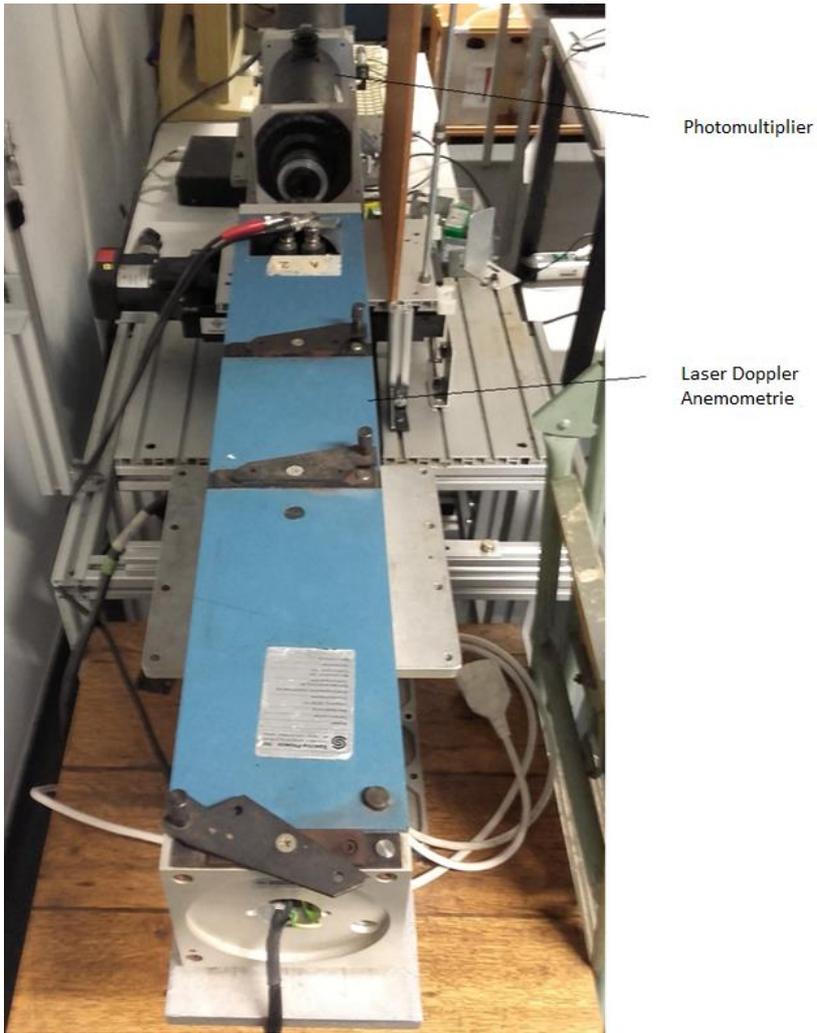


Abbildung 39: Verschiebetisch



Braggzellen

Abbildung 40: Braggzellen



**Abbildung 41: Photomultiplier (schwarz) und LDA (blau)**



**Abbildung 42: Perfusionsanlage**



**Abbildung 43: Viskosimeter Haake RV 100**

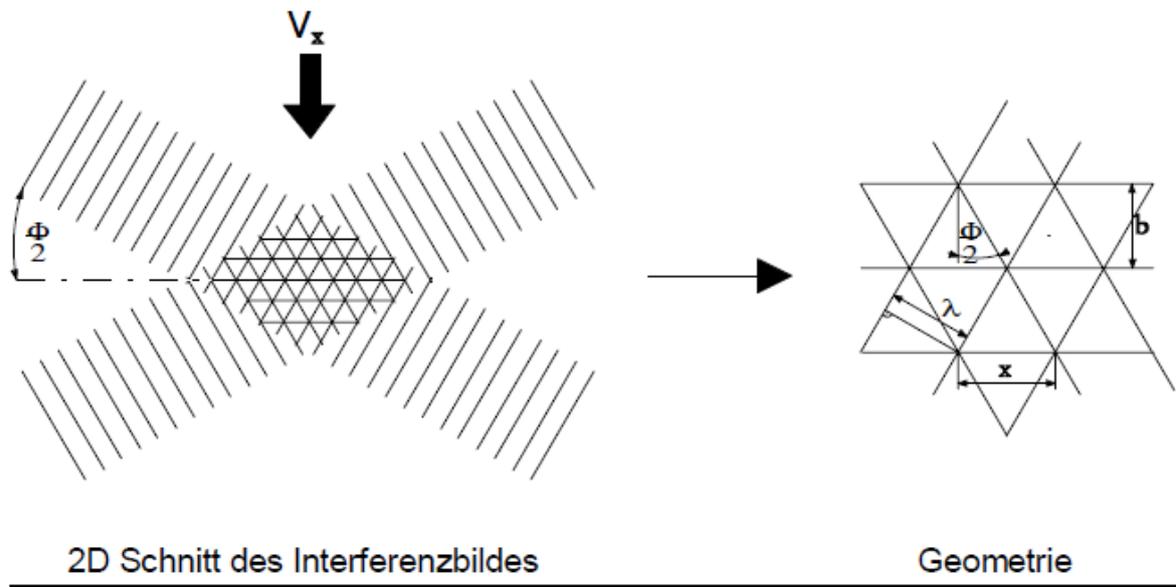
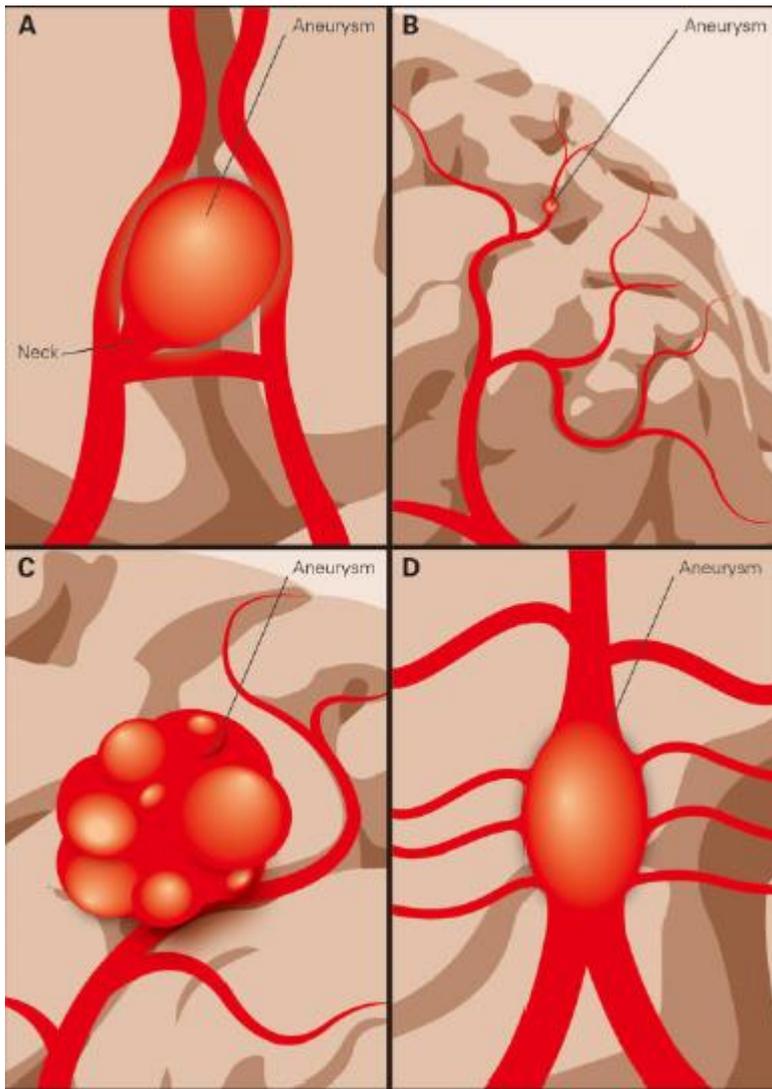


Abbildung 44: Interferenz [56]



**Abbildung 45: Vakuumpumpe**



**Abbildung 46: Aneurysmatypen [19]**

- A: sacculäres Aneurysma**
- B: Mikroaneurysma**
- C: Riesenaneurysma**
- D: fusiformes Aneurysma**

## 8. Abbildungsverzeichnis

- **Abbildung 1: Darstellung eines Aneurysmas an einer Bifurkation. Modifizierte Form nach Keedy [27].....11**
- **Abbildung 2: Wandaufbau von Arterien, exemplarisch am Typ einer Arterie vom muskulären Typ [73].....12**
- **Abbildung 3: Fusiformes Aneurysma der rechten ACM (siehe Pfeil) [11].....15**
- **Abbildung 4: Computertomographie (CT) einer Subarachnoidalblutung (SAB) mit Blut in den basalen Zisternen [22].....17**
- **Abbildung 5: Hauptprädispositionsstellen der intracerebralen Aneurysmen [9].....19**
- **Abbildung 6: Ballon assisted und Stent assisted coiling [78].....22**
- **Abbildung 7: Aneurysma der Arteria basilaris im anterior-posterioren Strahlengang [24].....22**
- **Abbildung 8: Coiling des Aneurysmas der Arteria basilaris mit Coils [24].....23**
- **Abbildung 9: Silk Flowdiverter [38].....25**
- **Abbildung 10: DSA der rechten Arteria communicans posterior (siehe Pfeil) [70].....26**
- **Abbildung 11: computertomographische Angiographie (CTA) der rechten Arteria communicans posterior (siehe Pfeil) [70].....27**

- **Abbildung 12: MR-Angiographie der rechten Arteria communicans posterior**  
**(siehe Pfeil) [70]..... 28**
- **Abbildung 13: Modell einer Bifurkation einer Arteria cerebri media ohne FD ..... 31**
- **Abbildung 14: Modell einer Bifurkation einer Arteria cerebri media mit FD ..... 31**
- **Abbildung 15: Modell einer Arteria basilaris mit drei abgehenden Seitenästen**  
**ohne FD..... 32**
- **Abbildung 16: Modell einer Arteria basilaris mit drei abgehenden Seitenästen**  
**mit FD..... 32**
- **Abbildung 17: Schema des LDA Systems (Firma Polytech AG)..... 36**
- **Abbildung 18: Strömungskreislauf und Messwerterfassung nach Moravec [46]..... 37**
- **Abbildung 19: Viskosität des Blutes (rote Kurve); Viskosität des Fluids (blaue Kurve) ... 40**
- **Abbildung 20: Einstellungsparameter der Strömung .....41**
- **Abbildung 21: Modell einer Arteria cerebri media (ACM) ohne Flowdiverter ..... 43**
- **Abbildung 22: Modell einer Arteria cerebri media (ACM) ohne Flowdiverter ..... 44**
- **Abbildung 23: Modell einer Arteria basilaris (AB) ohne Flowdiverter..... 45**
- **Abbildung 24: Modell einer Arteria basilaris (AB) ohne Flowdiverter ..... 45**
- **Abbildung 25: Circulus arteriosus cerebri ..... 84**
- **Abbildung 26: Arteria cerebri media (ACM) bei eröffnetem Leichnam .....84**
- **Abbildung 27: Refraktometer..... 85**

- **Abbildung 28: Wachskern der Arteria cerebri media (ACM)..... 85**
- **Abbildung 29: Wachskern am rotierenden Motor ..... 86**
- **Abbildung 30: Kernform der Arteria cerebri media (ACM)..... 86**
- **Abbildung 31: Kernform der Arteria basilaris (AB)..... 87**
- **Abbildung 32: Modell der Arteria cerebri media (ACM)..... 87**
- **Abbildung 33: sich kreuzende LDA Strahlen..... 88**
- **Abbildung 34: sich kreuzende LDA Strahlen..... 88**
- **Abbildung 35: Arteria basilaris (AB) ohne Flow Diverter im Modellkasten ..... 89**
- **Abbildung 36: Arteria basilaris (AB) mit Flow Diverter im Modellkasten ..... 89**
- **Abbildung 37: Arteria basilaris (AB) mit Flow Diverter im Modellkasten ..... 90**
- **Abbildung 38: Arteria cerebri media (ACM) mit Flow Diverter im Modellkasten ..... 90**
- **Abbildung 39: Verschiebetisch..... 91**
- **Abbildung 40: Braggzellen..... 91**
- **Abbildung 41: Photomultiplier (schwarz) und LDA (blau)..... 92**
- **Abbildung 42: Perfusionsanlage..... 93**
- **Abbildung 43: Viskosimeter Haake RV 100..... 94**
- **Abbildung 44: Interferenz [71]..... 95**
- **Abbildung 45: Vakuumpumpe ..... 96**
- **Abbildung 46: Aneurysmatypen [78]..... 97**

## 9. Tabellenverzeichnis

• Tabelle 1: Abgänge der Arteria basilaris (AB) [58] .....	7
• Tabelle 2: Prozentuelle Häufigkeit der Aufzweigungen der Arteria basilaris [16].....	7
• Tabelle 3: Anatomischer Abschnitt der Arteria cerebri media (ACM) [68].....	8
• Tabelle 4: Abgänge aus dem M1-Segment [6] .....	9
• Tabelle 5: Rami temporales corticales superiores aus dem M2-Segment [6] .....	9
• Tabelle 6: Rami temporales corticales inferiores aus dem M2-Segment [6] .....	10
• Tabelle 7: Abgänge der ACM mit dem Versorgungsgebiet zusammengefasst in einer Tabelle [4] .....	10
• Tabelle 8: Prozentuelle Häufigkeit sakkulärer Aneurysmen [66].....	14
• Tabelle 9: Größe des Aneurysmasackes und Klassifikation [72].....	14
• Tabelle 10: Subarachnoidalblutung (SAB) nach Hunt und Hess [23].....	16
• Tabelle 11: Arteria cerebri media (ACM) ohne Flowdiverter.....	43
• Tabelle 12: Arteria cerebri media (ACM) mit Flowdiverter.....	44
• Tabelle 13: Schnittpunkte der Arteria basilaris (AB).....	46
• Tabelle 14: Arteria basilaris (AB) mit Flowdiverter.....	46

## 10. Literaturverzeichnis

1. Saeki, N., and Rhoton, A. L., Jr. "Microsurgical anatomy of the upper basilar artery and the posterior circle of Willis." J Neurosurg 46 (May 1977): 563-578.
2. Aumüller, G; Aust, G; Engele, J; Kirsch, J; Maio, G; Maierhofer, A; Mense, S; Reißig, D; Salvetter, J; Schmidt, W; Schmitz, F; Schulte, E; Spanel-Borowski, K; Wolff, W; Wenemuth, G; Wurzingler, L J; and Zilch, H G. Anatomie: Duale Reihe, 2014.
3. Kirsch, J; May, C A; Lorke, D; Winkelmann, A; and Schwab, W. "Taschenlehrbuch Anatomie." (2010).
4. Gunnal, S.; Farooqui, M.; and Wabale, R. "Anatomical Variability in the Termination of the Basilar Artery in the Human Cadaveric Brain." Turk Neurosurg 25 (2015): 586-594.
5. Gibo, H.; Carver, C. C.; Rhoton, A. L., Jr.; Lenkey, C.; and Mitchell, R. J. "Microsurgical anatomy of the middle cerebral artery." J Neurosurg 54 (Feb 1981): 151-169.
6. Tanriover, N.; Kawashima, M.; Rhoton, A. L., Jr.; Ulm, A. J.; and Mericle, R. A. "Microsurgical anatomy of the early branches of the middle cerebral artery: morphometric analysis and classification with angiographic correlation." J Neurosurg 98 (Jun 2003): 1277-1290.
7. Kawashima, M.; Rhoton, A. L., Jr.; Tanriover, N.; Ulm, A. J.; Yasuda, A.; and Fujii, K. "Microsurgical anatomy of cerebral revascularization. Part II: posterior circulation." J Neurosurg 102 (Jan 2005): 132-147.
8. Benninghof, A, and Drenckhahn, D. Anatomie 2004.
9. Keedy, A. "An overview of intracranial aneurysms." Mcgill J Med 9 (Jul 2006): 141-146.
10. Rowe, A. J.; Finlay, H. M.; and Canham, P. B. "Collagen biomechanics in cerebral arteries and bifurcations assessed by polarizing microscopy." J Vasc Res 40 (Jul-Aug 2003): 406-415.
11. Welsch, U. "Lehrbuch Histologie." (2006).
12. Böcker, W; Heitz, P U; Denk, H; and Moch, H. Pathologie: Elsevier Verlag 2008.
13. Krams, M; Frahm, S O; Kellner, U; and Mawrin, D. Kurzlehrbuch Pathologie 2010.
14. Brisman, J. L.; Song, J. K.; and Newell, D. W. "Cerebral aneurysms." N Engl J Med 355 (Aug 31 2006): 928-939.
15. Stehbens, W. E. "Pathology and pathogenesis of intracranial berry aneurysms." Neurol Res 12 (Mar 1990): 29-34.
16. Weir, B., and Aronyk, K. "Management mortality and the timing of surgery for supratentorial aneurysm." J Neurosurg 54 (Feb 1981): 146-150.
17. Yahia, A. M.; Gordon, V.; Whapham, J.; Malek, A.; Steel, J.; and Fessler, R. D. "Complications of Neuroform stent in endovascular treatment of intracranial aneurysms." Neurocrit Care 8 (2008): 19-30.
18. Park, S. H.; Yim, M. B.; Lee, C. Y.; Kim, E.; and Son, E. I. "Intracranial Fusiform Aneurysms: It's Pathogenesis, Clinical Characteristics and Managements." J Korean Neurosurg Soc 44 (Sep 2008): 116-123.
19. Zhao, J.; Lin, H.; Summers, R.; Yang, M.; Cousins, B. G.; and Tsui, J. "Current Treatment Strategies for Intracranial Aneurysms: An Overview." Angiology 69 (Jan 2018): 17-30.

20. Fiorella, D.; Kelly, M. E.; Albuquerque, F. C.; and Nelson, P. K. "Curative reconstruction of a giant midbasilar trunk aneurysm with the pipeline embolization device." Neurosurgery 64 (Feb 2009): 212-217; discussion 217.
21. Hunt, W. E., and Hess, R. M. "Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms." J Neurosurg 28 (Jan 1968): 14-20.
22. Hov, M. R.; Ryen, A.; Finsnes, K.; Storflor, J.; Lindner, T.; Gleditsch, J.; and Lund, C. G. "Pre-hospital ct diagnosis of subarachnoid hemorrhage." Scand J Trauma Resusc Emerg Med 25 (Feb 28 2017): 21.
23. Winn, H. R.; Jane, J. A., Sr.; Taylor, J.; Kaiser, D.; and Britz, G. W. "Prevalence of asymptomatic incidental aneurysms: review of 4568 arteriograms." J Neurosurg 96 (Jan 2002): 43-49.
24. Krex, D.; Schackert, H. K.; and Schackert, G. "Genesis of cerebral aneurysms--an update." Acta Neurochir (Wien) 143 (2001): 429-448; discussion 448-429.
25. Hashimoto, N.; Handa, H.; and Hazama, F. "Experimentally induced cerebral aneurysms in rats." Surg Neurol 10 (Jul 1978): 3-8.
26. Hashimoto, N.; Handa, H.; Nagata, I.; and Hazama, F. "Saccular cerebral aneurysms in rats." Am J Pathol 110 (Mar 1983): 397-399.
27. Pappada, G.; Fiori, L.; Marina, R.; Citerio, G.; Vaiani, S.; and Gaini, S. M. "Incidence of asymptomatic berry aneurysms among patients undergoing carotid endarterectomy." J Neurosurg Sci 41 (Sep 1997): 257-262.
28. Seibert, B.; Tummala, R. P.; Chow, R.; Faridar, A.; Mousavi, S. A.; and Divani, A. A. "Intracranial aneurysms: review of current treatment options and outcomes." Front Neurol 2 (2011): 45.
29. Schievink, W. I.; Mokri, B.; Michels, V. V.; and Piepgras, D. G. "Familial association of intracranial aneurysms and cervical artery dissections." Stroke 22 (Nov 1991): 1426-1430.
30. Müller, M, und Mitarbeiter, Chirurgie für STUDIUM und PRAXIS: Medizinische Verlags-und Informationsdienste Breisach, 2016/2017.
31. Wiebers, David O. "Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment." The Lancet 362 (2003): 103-110.
32. Wiebers, D. O.; Whisnant, J. P.; Huston, J., 3rd; Meissner, I.; Brown, R. D., Jr.; Piepgras, D. G.; Forbes, G. S.; Thielen, K.; Nichols, D.; O'Fallon, W. M.; Peacock, J.; Jaeger, L.; Kassell, N. F.; Kongable-Beckman, G. L.; and Torner, J. C. "Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment." Lancet 362 (Jul 12 2003): 103-110.
33. Solomon, R. A.; Fink, M. E.; and Pile-Spellman, J. "Surgical management of unruptured intracranial aneurysms." J Neurosurg 80 (Mar 1994): 440-446.
34. Teitelbaum, G. P.; Larsen, D. W.; Zelman, V.; Lysachev, A. G.; and Likhterman, L. B. "A tribute to Dr. Fedor A. Serbinenko, founder of endovascular neurosurgery." Neurosurgery 46 (Feb 2000): 462-469; discussion 469-470.
35. Reith, W. "[Endovascular therapy options for aneurysmal subarachnoid hemorrhage]." Radiologe 51 (Feb 2011): 113-119.
36. Johnston, S. C.; Higashida, R. T.; Barrow, D. L.; Caplan, L. R.; Dion, J. E.; Hademenos, G.; Hopkins, L. N.; Molyneux, A.; Rosenwasser, R. H.; Vinuela, F.; and Wilson, C. B. "Recommendations for the endovascular treatment of intracranial aneurysms: a statement for healthcare professionals from the Committee on Cerebrovascular Imaging of the American Heart Association Council on Cardiovascular Radiology." Stroke 33 (Oct 2002): 2536-2544.

37. Simon, S. D.; Eskioglu, E.; Reig, A.; and Mericle, R. A. "Endovascular treatment of side wall aneurysms using a liquid embolic agent: a US single-center prospective trial." Neurosurgery 67 (Sep 2010): 855-860; discussion 860.
38. Piske, R. L.; Kanashiro, L. H.; Paschoal, E.; Agner, C.; Lima, S. S.; and Aguiar, P. H. "Evaluation of Onyx HD-500 embolic system in the treatment of 84 wide-neck intracranial aneurysms." Neurosurgery 64 (May 2009): E865-875; discussion E875.
39. Kadirvel, R.; Ding, Y. H.; Dai, D.; Rezek, I.; Lewis, D. A.; and Kallmes, D. F. "Cellular mechanisms of aneurysm occlusion after treatment with a flow diverter." Radiology 270 (Feb 2014): 394-399.
40. Kulcsar, Z.; Augsburger, L.; Reymond, P.; Pereira, V. M.; Hirsch, S.; Mallik, A. S.; Millar, J.; Wetzel, S. G.; Wanke, I.; and Rufenacht, D. A. "Flow diversion treatment: intra-aneurysmal blood flow velocity and WSS reduction are parameters to predict aneurysm thrombosis." Acta Neurochir (Wien) 154 (Oct 2012): 1827-1834.
41. Kulcsar, Z.; Houdart, E.; Bonafe, A.; Parker, G.; Millar, J.; Goddard, A. J.; Renowden, S.; Gal, G.; Turowski, B.; Mitchell, K.; Gray, F.; Rodriguez, M.; van den Berg, R.; Gruber, A.; Desal, H.; Wanke, I.; and Rufenacht, D. A. "Intra-aneurysmal thrombosis as a possible cause of delayed aneurysm rupture after flow-diversion treatment." AJNR Am J Neuroradiol 32 (Jan 2011): 20-25.
42. Kulcsar, Z.; Wetzel, S. G.; Augsburger, L.; Gruber, A.; Wanke, I.; and Rufenacht, D. A. "Effect of flow diversion treatment on very small ruptured aneurysms." Neurosurgery 67 (Sep 2010): 789-793.
43. Alderazi, Y. J.; Shastri, D.; Kass-Hout, T.; Prestigiacomo, C. J.; and Gandhi, C. D. "Flow diverters for intracranial aneurysms." Stroke Res Treat 2014 (2014): 415653.
44. Augsburger, L.; Farhat, M.; Reymond, P.; Fonck, E.; Kulcsar, Z.; Stergiopoulos, N.; and Rufenacht, D. A. "Effect of flow diverter porosity on intraaneurysmal blood flow." Klin Neuroradiol 19 (Aug 2009): 204-214.
45. Simgen, A.; Junk, D.; and Reith, W. "[Flow diverter: a new therapy option for intracranial aneurysms]." Radiologe 52 (Dec 2012): 1118-1124.
46. Raaymakers, T. W.; Rinkel, G. J.; Limburg, M.; and Algra, A. "Mortality and morbidity of surgery for unruptured intracranial aneurysms: a meta-analysis." Stroke 29 (Aug 1998): 1531-1538.
47. Ozsarlak, O.; Van Goethem, J. W.; Maes, M.; and Parizel, P. M. "MR angiography of the intracranial vessels: technical aspects and clinical applications." Neuroradiology 46 (Dec 2004): 955-972.
48. Wardlaw, J. M., and White, P. M. "The detection and management of unruptured intracranial aneurysms." Brain 123 ( Pt 2) (Feb 2000): 205-221.
49. Liepsch, D.; Moravec, S.; and Baumgart, R. "Some flow visualization and laser-Doppler-velocity measurements in a true-to-scale elastic model of a human aortic arch--a new model technique." Biorheology 29 (Sep-Dec 1992): 563-580.
50. Greil, O. "Strömungsuntersuchungen in den Modellen humaner Karotisbifurkationen nach Stentimplantation mittels Laser-Doppler-Anemometrie und endoluminaler Doppler-Sonographie." Dissertation diss., TU München 2001.
51. Klose, U. "Strömungsanalyse und Vergleich von Protektionssystemen endovaskulärer Stentimplantate bei mittlerem Stenosegrad der Arteria carotis interna mittels Laser-Doppler-Anemometrie." Masterarbeit diss., TU München 2006.

52. Klose, U. "Strömungsanalyse und Vergleich von Protektionssystemen endovaskulärer Stentimplantate bei mittlerem Stenosegrad der Arteria carotis interna mittels Laser-Doppler-Anemometrie." Masterarbeit diss., TU München 2006.
53. Liepsch, D.; Stanek, B.; and Pflugbeil, G. "[Blood flow studies with stents]." Biomed Tech (Berl) 42 Suppl (1997): 201-202.
54. Liepsch, D.; Thurston, G.; and Lee, M. "Studies of fluids simulating blood-like rheological properties and applications in models of arterial branches." Biorheology 28 (1991): 39-52.
55. Liepsch, D. W. "Flow in tubes and arteries--a comparison." Biorheology 23 (1986): 395-433.
56. Weigand, C. . "Strömungsanalysen in der Karotisbifurkation." Dissertation diss., TU München 2000.
57. Harten, U. Physik für Mediziner: Springer 2014.
58. Moravec, S., and Liepsch, D. "Flow investigations in a model of a three-dimensional human artery with Newtonian and non-Newtonian fluids. Part I." Biorheology 20 (1983): 745-759.
59. Kerber, C. W., and Liepsch, D. "Flow dynamics for radiologists. II. Practical considerations in the live human." AJNR Am J Neuroradiol 15 (Jun 1994): 1076-1086.
60. Kerber, C. W., and Liepsch, D. "Flow dynamics for radiologists. I. Basic principles of fluid flow." AJNR Am J Neuroradiol 15 (Jun 1994): 1065-1075.
61. Balasso, A.; Bauer, J. S.; Liebig, T.; Dorn, F.; Zimmer, C.; Liepsch, D.; and Prothmann, S. "Evaluation of intra-aneurysmal hemodynamics after flow diverter placement in a patient-specific aneurysm model." Biorheology 51 (2014): 341-354.
62. Obata, T.; Shishido, F.; Koga, M.; Ikehira, H.; Kimura, F.; and Yoshida, K. "[Measurement of cerebral blood flow using phase-contrast MRI]." Nihon Rinsho 55 (Jul 1997): 1752-1756.
63. Moore, J. M.; Adeeb, N.; Shallwani, H.; Gupta, R.; Patel, A. S.; Griessenauer, C. J.; Youn, R.; Siddiqui, A.; Ogilvy, C. S.; and Thomas, A. J. "A Multicenter Cohort Comparison Study of the Safety, Efficacy, and Cost of Ticagrelor Compared to Clopidogrel in Aneurysm Flow Diverter Procedures." Neurosurgery 81 (Oct 1 2017): 665-671.
64. Soize, S.; Foussier, C.; Manceau, P. F.; Litre, C. F.; Backchine, S.; Gawlitza, M.; and Pierot, L. "Comparison of two preventive dual antiplatelet regimens for unruptured intracranial aneurysm embolization with flow diverter/disrupter: A matched-cohort study comparing clopidogrel with ticagrelor." J Neuroradiol (Feb 5 2019).
65. Griessenauer, C. J.; Goren, O.; Dalal, S. S.; and Schirmer, C. M. "Pipeline Embolization Device with Shield Technology for Intracranial Aneurysms: An Initial U.S. Experience." World Neurosurg 119 (Nov 2018): 10-14.
66. Aguilar Perez, M.; Bhogal, P.; Henkes, E.; Ganslandt, O.; Bazner, H.; and Henkes, H. "In-stent Stenosis after p64 Flow Diverter Treatment." Clin Neuroradiol 28 (Dec 2018): 563-568.
67. Briganti, F.; Leone, G.; Marseglia, M.; Mariniello, G.; Caranci, F.; Brunetti, A.; and Maiuri, F. "Endovascular treatment of cerebral aneurysms using flow-diverter devices: A systematic review." Neuroradiol J 28 (Aug 2015): 365-375.

68. Diaz, O.; Gist, T. L.; Manjarez, G.; Orozco, F.; and Almeida, R. "Treatment of 14 intracranial aneurysms with the FRED system." J Neurointerv Surg 6 (Oct 2014): 614-617.
69. Kole, M. J.; Miller, T. R.; Cannarsa, G.; Wessell, A.; Jones, S.; Le, E.; Jindal, G.; Aldrich, F.; Simard, J. M.; and Gandhi, D. "Pipeline embolization device diameter is an important factor determining the efficacy of flow diversion treatment of small intracranial saccular aneurysms." J Neurointerv Surg (Mar 29 2019).
70. Morales, H. G.; Larrabide, I.; Geers, A. J.; Aguilar, M. L.; and Frangi, A. F. "Newtonian and non-Newtonian blood flow in coiled cerebral aneurysms." J Biomech 46 (Sep 3 2013): 2158-2164.
71. Sindeev, S.; Arnold, P. G.; Frolov, S.; Prothmann, S.; Liepsch, D.; Balasso, A.; Berg, P.; Kaczmarz, S.; and Kirschke, J. S. "Phase-contrast MRI versus numerical simulation to quantify hemodynamical changes in cerebral aneurysms after flow diverter treatment." PLoS One 13 (2018): e0190696.
72. Frolov, S. V.; Sindeev, S. V.; Liepsch, D.; and Balasso, A. "Experimental and CFD flow studies in an intracranial aneurysm model with Newtonian and non-Newtonian fluids." Technol Health Care 24 (May 18 2016): 317-333.
73. Rayz, V. L.; Boussel, L.; Acevedo-Bolton, G.; Martin, A. J.; Young, W. L.; Lawton, M. T.; Higashida, R.; and Saloner, D. "Numerical simulations of flow in cerebral aneurysms: comparison of CFD results and in vivo MRI measurements." J Biomech Eng 130 (Oct 2008): 051011.
74. Murthy, S. B.; Shah, S.; Shastri, A.; Venkatasubba Rao, C. P.; Bershad, E. M.; and Suarez, J. I. "The SILK flow diverter in the treatment of intracranial aneurysms." J Clin Neurosci 21 (Feb 2014): 203-206.
75. Strauss, I., and Maimon, S. "Silk flow diverter in the treatment of complex intracranial aneurysms: a single-center experience with 60 patients." Acta Neurochir (Wien) 158 (Feb 2016): 247-254.
76. Maingard, J., and Brooks, M. "'Donut' basilar aneurysm with brainstem compression: Treatment using a flow diverting stent." Interv Neuroradiol 22 (Jun 2016): 266-269.
77. Gunnal, S. A.; Farooqui, M. S.; and Wabale, R. N. "Anatomical variations of the circulus arteriosus in cadaveric human brains." Neurol Res Int 2014 (2014): 687281.