

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Neuroradiologische Diagnostik und Intervention

Prof. Dr. med. Jens Fiehler

Einflussfaktoren der intraaneurysmatischen Flussunterbrechung nach Implantation des Medina® Embolization Device

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Amelie Stepha Hensel
aus Hamburg

Hamburg 2018

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 07.01.2020**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Jens Fiehler

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Harald Ittrich

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	
1.1 Hirnarterienaneurysmen	4
1.2 Endovaskuläres Coiling allgemein	4
1.3 Remodeling-Technik	6
1.3.1 Ballon-Remodeling	6
1.3.2 Stent-Remodeling	7
1.4 Flow Diverter	9
1.5 Woven EndoBridge	9
1.6 Medina Embolization Device	10
2. Arbeitshypothese	11
3. Material und Methoden	
3.1 Studiendesign und Modellherstellung	12
3.2 Prozeduraler Aufbau und Aneurysma-Embolisation	13
3.3 In-vitro-Bilderfassung	14
3.4 Bildrekonstruktion und -analyse	14
3.5 Statistische Analyse	16
4. Ergebnisse	
4.1 Morphologie, Implantat-Eigenschaften und Halsabdeckung	16
4.2 Flussgeschwindigkeit	18
4.3 Position der Mikrokatheterspitze	20
5. Diskussion	20
5.1 Variabilität und Implantatstruktur	21
5.2 Flussverhältnisse in Aneurysmakompartimenten	22
5.3 Lokalisation der Mikrokatheterspitze	22
5.4 Limitationen	23
5.5 Nutzen von Modellen zur Testung neuer Implantate	23
5.5.1 Tiermodelle	24
5.5.2 VR-Simulatoren	25
5.5.3 Flussmodelle	25
5.6 Fazit	26
6. Zusammenfassung/ Summary	28
7. Abkürzungsverzeichnis	30
8. Literaturverzeichnis	31
9. Danksagung	35
10. Lebenslauf	36
11. Eidesstattliche Erklärung	37

1. Einleitung

1.1 Hirnarterienaneurysmen

Hirnarterienaneurysmen gehören zu den häufigsten neurovaskulären Erkrankungen und sind in der mitteleuropäischen erwachsenen Bevölkerung mit einer Prävalenz von 2-3% zu finden (Fiehler, 2011). Hirnarterienaneurysmen sind fokale Aussackungen intrakranieller Arterien und werden nach ihrer Lokalisation (vorderer oder hinterer Kreislauf), ihrer Größe (klein: <10mm, groß: 10-25mm, riesig: >25mm) und ihrer Morphologie (sakkulär, fusiform, dissektiv) klassifiziert (Diaz et al., 2016). Eine gefährliche Komplikation inzidenteller Aneurysmen ist die Aneurysmaruptur, aus der eine Subarachnoidalblutung (SAB) entsteht (Boulouis et al., 2017). Das Rupturrisiko eines Aneurysmas ist unter anderem von seiner Größe, seiner Lokalisation und seiner Morphologie abhängig (UCAS, 2012). So gelten Aneurysmen mit einem Durchmesser <7 mm, die in dem Stromgebiet der A. Carotis Interna (vorderer Kreislauf) lokalisiert sind, als weniger gefährdet zu rupturieren. Die kumulative 5-Jahres-Rupturrate für die im vorderen Kreislauf lokalisierten Aneurysmen liegt zwischen 2,6% (7-12 mm Durchmesser) und 40% (>25 mm Durchmesser) (Wiebers et al., 2003). Aneurysmen, die im Stromgebiet der A. Vertebralis (hinterer Kreislauf) lokalisiert sind, haben mit 2,5% (<7mm), 14,5% (7-12mm) und 50% (>25mm) ein höheres Rupturrisiko. Schätzungsweise liegt das durchschnittliche 5-Jahres-Blutungsrisiko aus einem bisher nicht rupturierten Aneurysma bei ca. 5% und steigt relativ mit der Aneurysmagröße (Fiehler, 2011). Auch die Morphologie der Aneurysmen beeinflusst ihr Rupturrisiko. Aneurysmen, die eine homogene Kugelform haben, haben ein geringeres Rupturrisiko als solche, die ein Tochteraneurysma aufweisen (UCAS, 2012).

Die Inzidenz der SAB beträgt 6-7 auf 100000 Personenjahre (Fiehler, 2011). Die Folgen einer SAB können schwerwiegend sein. Ein Viertel der Patienten überlebte die Blutung bzw. deren Komplikationen nicht, und ungefähr die Hälfte trägt bleibende neurologische Defizite davon (Boulouis et al., 2017). Dementsprechend ist die frühe Erkennung und Behandlung von Hirnarterienaneurysmen von großer Bedeutung.

1.2 Endovaskuläres Coiling allgemein

Die Behandlung von Hirnarterienaneurysmen gehört zu dem breiten Aufgabenfeld des interventionellen Neuroradiologen. Nach der klinisch und radiologisch gestellten

Diagnose eines Aneurysmas ist häufig eine Behandlung notwendig. Eine Behandlung kann präventiv erfolgen, um eine potentiell lebensbedrohlich verlaufende Subarachnoidalblutung zu verhindern. Im Rahmen einer bereits stattgefundenen SAB soll eine Re-Blutung, die mit einer Inzidenz von bis zu 30% auftritt (Filipce et al., 2015), verhindert werden. Es gibt unterschiedliche Methoden, mit denen der Verschluss eines Aneurysmas erfolgen kann. Das chirurgische Clipping und das endovaskuläre Coiling stehen sich hierbei als mögliche Behandlungsstrategien zur Ausschaltung inzidenteller und rupturierter Aneurysmen gegenüber. Die Autoren der ISAT-Studie haben die beiden Behandlungsoptionen hinsichtlich unterschiedlicher Gesichtspunkte verglichen (Darsaut et al., 2013). Lange Zeit galt das Clipping durch den Neurochirurgen als Methode der ersten Wahl, doch schon 1991 wurden erste klinische Erfahrungen mit der Guglielmi Detachable Coil (GDC) veröffentlicht, und die GDC wurde als eine zufriedenstellende Alternative zu chirurgischen Maßnahmen eingestuft (Guglielmi et al., 1991). In der genannten Studie kam es nach Coiling intrakranieller sakkulärer Hoch-Risiko-Aneurysmen mittels GDC zu keinen permanenten neurologischen Defiziten und keinen Todesfällen. Fachübergreifend zeigte sich der Trend, dass immer mehr Operationen minimalinvasiv durchgeführt werden, und so übernahm auch das Coiling die führende Position in der Aneurysmabehandlung (Darsaut et al., 2013). Die beiden Behandlungsmöglichkeiten werden generell als vergleichbar eingestuft, mit jedoch unterschiedlichem Risikoprofil in Abhängigkeit von Lage und Form des Aneurysmas sowie Begleiterkrankungen. Die Auswahl des Therapieverfahrens erfolgt meist nach der Lokalisation und Erreichbarkeit des Aneurysmas. Welche Therapieoption für den Patienten individuell am besten ist, wird von Neurochirurgen und Neuroradiologen gemeinsam evaluiert. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass die endovaskuläre Therapie der neurochirurgischen möglicherweise leicht überlegen ist. So zeigte eine Studie, dass das 10-Jahres-Überleben von Aneurysma-Patienten, die mittels endovaskulärer Behandlung therapiert wurden, bei 83% lag, und bei den mittels neurochirurgischem Clipping therapierten Patienten nur bei 79% (Molyneux et al., 2015). Auch der Grad der Unabhängigkeit nach 10 Jahren wurde in dieser Studie berücksichtigt und mittels mRS (modifizierte Rankin-Skala) bewertet. Dabei hatten 82% der Patienten, deren Aneurysma durch Coiling behandelt wurde, einen mRS-Score von 0-2 und 18% einen mRS-Score von 3-5. Im Vergleich hatten in der Clipping Gruppe 78% der

Patienten einen mRS-Score von 0-2 und 22% einen mRS-Score von 3-5. Die Re-Blutungsrate aus dem behandelten Aneurysma war jedoch nach endovaskulärer Therapie höher als nach Clipping (13 vs. 4 Patienten) (Molyneux et al., 2015). Studien, die allgemeine Aussagen darüber treffen können, ob das Clipping oder das Coiling definitiv besser ist, gibt es nicht.

Mittlerweile ist das endovaskuläre Coiling ein etabliertes Verfahren zur Aneurysma-Embolisation, das sich in ständiger Weiterentwicklung befindet. Der Aneurysmaverschluss mit Metallspiralen (Coils) wird in vielen Fällen erfolgreich durchgeführt. Die Behandlung von Aneurysmen mit komplexer Anatomie stellt jedoch nach wie vor eine Herausforderung dar. Die Rekanalisationsrate ist nach alleiniger Behandlung durch Coiling mit über 10% relativ hoch (Zhao et al., 2016). Es kam zu einer schrittweisen Weiterentwicklung des Verfahrens; die Form, Flexibilität und auch andere Eigenschaften der Coils wurden optimiert, das Grundkonzept des Coilings blieb aber unverändert. Für komplexe Aneurysmen, z.B. Aneurysmen mit breitem Aneurysmahals, und somit einem ungünstigen Verhältnis zwischen Aneurysmahals und Aneurysma-Dom, wurden mittlerweile verschiedene neue Implantate und Techniken entwickelt, um die Ergebnisse des Coilings zu verbessern. Diese werden in den folgenden Kapiteln vorgestellt.

1.3 Remodeling-Technik

1.3.1 Ballon-Remodeling

Zu diesen Strategien gehört die Ballon Remodeling-Technik. Während der Coil-Implantation wird ein Ballon vor dem Aneurysmahals positioniert und intermittierend entfaltet, wodurch das Vorfallen von Coilschlingen in das Trägergefäß verhindert werden soll. Nach Absetzen der Coil wird der Ballon wieder entfernt. Die Studienlage bezüglich dieses Verfahrens ist kontrovers, es zeichnet sich jedoch ab, dass die Ballon Remodeling-Technik ein ähnliches Sicherheitsprofil wie das alleinige Coiling hat (Pierot et al., 2012). Die Rate an thromboembolischen Komplikationen nach Ballon-Remodeling ist mit 8,0% vergleichbar mit der Komplikationsrate nach alleinigem Coiling (8,1%) (Shapiro et al., 2008). Die Verhinderung einer Coil-Protrusion durch den Ballon verspricht, verglichen mit dem alleinigen Coiling, aber bessere anatomische Ergebnisse (Pierot et al., 2012, Piotin et al., 2014). Die Übersichtsarbeit von Shapiro et al. zeigt, dass die Rate an initial totaler Okklusion nach Behandlung mit dem Remodeling-Verfahren bei 73% und

ohne Assistenz durch den Ballon bei nur 49% liegt (Shapiro et al., 2008). Auch in den Langzeitergebnissen zeigt diese Studie die Überlegenheit der Remodeling-Technik gegenüber dem alleinigen Coiling (totale Okklusionsrate von 72% vs. 54%). Nachteile dieser Technik sind die anspruchsvollere Navigation der Coil, die Gefahr einer Gefäßruptur durch den Ballon und dass spezielle anatomische Begebenheiten die Ballonentfaltung behindern können (Pierot et al., 2012).

1.3.2 Stent-Remodeling

Das Stent-gestützte Coiling ist ein weiterer Ansatz, der ebenfalls das Ziel verfolgt, eine Coil-Protrusion zu verhindern. Bei dieser Technik wird ein Stent in dem Trägergefäß platziert, der die Aneurysmaöffnung überdecken soll. Durch die Maschen des Stents wird anschließend der Mikrokatheter in das Aneurysma geschoben und die Coil im Lumen des Aneurysmas platziert. Alternativ kann zunächst ein Mikrokatheter im Aneurysma platziert werden und anschließend über einen zweiten Mikrokatheter der Stent platziert werden (so genanntes „jailing“) (Piotin et al., 2014). Zusätzlich zur Fixierung der Coil innerhalb des Aneurysmas soll der Stent das hämodynamische Profil positiv beeinflussen. Der Stent fördert die Endothelialisierung des verschlossenen Aneurysmahalses und sorgt damit für einen flussumleitenden Effekt. Aus der durch den Stent ermöglichten hohen Packungsdichte der Coils und der stentbedingten Flussumleitung folgt eine schnellere intraaneurysmatische Stase und Thrombose (Phan et al., 2016). Verschiedene Autoren haben das Stent-gestützte Coiling mit dem alleinigen Coiling verglichen und kamen zu dem Ergebnis, dass das Stent-gestützte Coiling höhere langfristige Okklusionsraten aufweist (60,58% vs. 36,05%) (Feng et al., 2016). Die Rezidivrate ist mit 12,7% beim Stent-Remodeling deutlich geringer als beim alleinigen Coiling (27,9%), die Gesamtkomplikationsrate ist ähnlich zwischen den Gruppen (12,2% vs. 12,0%) (Phan et al., 2016). Die behandlungsassoziierte Mortalität ist mit 1,0% beim Stent-gestützten Coiling und 1,1% beim alleinigen Coiling vergleichbar (Zhao et al., 2016).

Hinzukommend wurden das Stent-Remodeling und das Ballon-Remodeling direkt miteinander verglichen. Die prozedurale Komplikationsrate ist zwischen den Techniken vergleichbar (Stent-Remodeling: 6% vs. Ballon-Remodeling: 9%), die Rate an kompletter Aneurysmaokklusion ist jedoch mit dem Stent-gestützten Coiling signifikant höher als mit dem Ballon-Remodeling (75,4% vs. 50%) (Chalouhi et al.,

2013). Auch die Anzahl an nötigen Wiederbehandlungen war in der Stent-Remodeling Gruppe geringer als in der Ballon-Remodeling Gruppe (4,3% vs. 15,5%).

Nachteile des Stent-gestützten Coilings sind die Notwendigkeit der Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern und das noch verbleibende Risiko von Stent-Stenosen, In-Stent-Thrombosen und ischämischen Schlaganfällen. Feng et al. haben zeigen können, dass es beim Stent-gestützten Coiling in 4,68% zu ischämischen Schlaganfällen kam, was verglichen mit dem alleinigen Coiling (1,99%) deutlich höher liegt (Feng et al., 2016).

Das pCONus-Device ist eine weiteres unterstützendes Implantat um die Coil im Aneurysma zu stabilisieren. Es wurde für die Behandlung von Bifurkationsaneurysmen mit weitem Hals konstruiert. Das Implantat ermöglicht bei diesen speziellen Aneurysmen, die schwierig durch chirurgische Maßnahmen oder alleiniges Coiling zu behandeln sind, dass die Coilmasse auf Höhe des Aneurysmahalses stabilisiert wird (Ulfert et al., 2016).

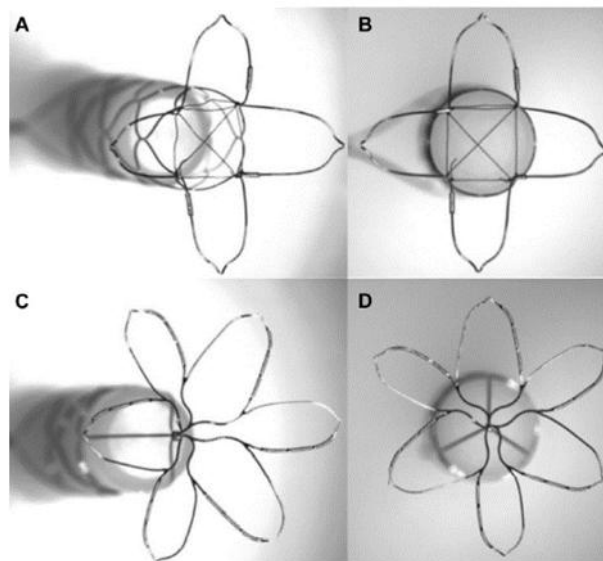


Abbildung 1. A und B, pCONus1 Device in Ansicht auf die distale Krone mit 4 Drahtschlaufen, die die Coilmasse im Aneurysma stabilisieren. C und D, pCONus2 Device, mit 6 distalen Drahtschlaufen (Lylyk et al., 2018).

Das Verfahren bietet eine gute technische Umsetzbarkeit mit guten Okklusionsraten bei zufriedenstellendem Sicherheitsprofil (Aguilar Pérez et al., 2017a). Wie auch das Stent-gestützte Coiling, weist das pCONus-Device potentiell thrombogenes Material im Trägergefäß auf, das zu einem vergleichbaren Risiko an thromboembolischen Komplikationen führt. Des Weiteren ist der Winkel, in dem das

Aneurysma auf dem Trägergefäß sitzt, limitierend für den Einsatz dieses Devices. Ein spitzer Winkel zwischen Aneurysma und Trägergefäß kann die Platzierung des Devices erschweren oder gar unmöglich machen (Ulfert et al., 2018).

1.4 Flow Diverter

Flussumleitende Stents (Flow Diverter) wie das Pipeline Embolization Device (PED) finden ihren Einsatz in der Behandlung von Riesenaneurysmen und solchen mit ungünstigem Verhältnis zwischen Aneurysmahals und -Dom. Flow Diverter reduzieren den intraaneurysmatischen Bluteinstrom, indem sie den Blutfluss am Aneurysma vorbeiführen und zusätzlich das neointimale Wachstum über dem Aneurysmahals unterstützen (Murthy et al., 2016). Die Autoren beschreiben dieses Device als eine First-Line-Behandlungsoption für Aneurysmen mit komplexer Morphologie und betonen, dass das PED im Vergleich zum alleinigen und dem Stent-gestützten Coiling über eine überlegene Okklusionsrate und ein besseres Sicherheitsprofil verfügt. Die Okklusionsrate nach Behandlung mit dem PED betrug in Follow-Up Untersuchungen nach 6 Monaten 79,9% (Murthy et al., 2014). Studien mit späteren Follow-Up Untersuchungen (12 und 18 Monate) zeigen sogar Okklusionsraten von 84-90% (Yu et al., 2012, O'Kelly et al., 2013). Das PED ist insbesondere für die Behandlung fusiformer oder sehr großer Aneurysmen geeignet, die mit den anderen Methoden nicht oder nur unter großen technischen Schwierigkeiten zu behandeln wären. In-Stent-Stenosen treten mit einer geringen Wahrscheinlichkeit auf (7,1%), sind oft selbstlimitierend und nehmen klinisch meist einen benignen Verlauf (Ravindran et al., 2018). Wegen der möglichen schweren Folgen, darf das Risiko von In-Stent-Thrombosen bei diesem Implantat jedoch nicht vernachlässigt werden (Murthy et al., 2016). Verglichen mit klassischen Stents befindet sich nach Implantation eines Flow Diverter mehr thrombogenes Material in dem Gefäß, somit ist eine längere duale Thrombozytenaggregationshemmung von mindestens 6 Monaten erforderlich.

1.5 Woven EndoBridge

Es wurden intrasakuläre Flow Diverter entwickelt, die den Vorteil haben, dass weniger implantiertes Material in den Trägergefäßen vorhanden ist und sie sich außerdem gut für Bifurkationsaneurysmen eignen.

Das Woven EndoBridge (WEB) Device ist ein innovatives Implantat mit einer hohen technischen Umsetzbarkeit von 97% (Tau et al., 2018). Mit einer Morbiditätsrate von 4% und einer Mortalitätsrate von 1% ist das Sicherheitsprofil als gut zu bewerten (Asnafi et al., 2016). Die Rate an adäquater Okklusion beträgt nach >3 Monaten 85%, und ist somit zufriedenstellend (Asnafi et al., 2016). Die Verschlussrate nach WEB Implantation ist vergleichbar mit der von Coils, aber auch nach Einsatz eines WEB Devices kann es zur Rekanalisation bzw. zum Aneurysmarezidiv kommen (Cognard et al., 2015). Es gibt noch nicht viele Studien, die sich auf die Langzeitergebnisse nach WEB Implantation konzentrieren. Einzelne Studien zeigen das Risiko von WEB-Kompressionen und -Deformationen, die zu einer Rekanalisation des Aneurysmas führen können (Cognard et al., 2015).

Des Weiteren gilt zu beachten, dass dem gekonnten Umgang mit dem WEB Device eine potentiell lange Lernkurve vorausgeht (Muskens et al., 2017). Da sich die Handhabung dieses Implantats von der mit einer klassischen Coil unterscheidet, muss eine spezielle Schulung der Operateure stattfinden.



Abbildung 2. Unterschiedliche Typen des Web Devices. A, WEB DL, B WEB SL (Pfeilspitze), WEB SLS (Pfeil) (Pierot et al., 2015).

1.6 Medina Embolization Device

Eine Coil der nächsten Generation ist das Medina Embolization Device (MED). Es kombiniert die Eigenschaften von flussunterbrechenden Implantaten mit der vertrauten Handhabung von klassischen Coils. Das MED besteht aus einem röntgendichten Coil-Draht und äußeren Filamenten mit Formgedächtnis, die wie Blätter geformt sind (siehe Abbildung 3). Bei Implantation der Medina Coil befindet sich diese vorerst in einer linearen Form. Bei Freisetzung aus dem Mikrokatheter entfalten sich die Blätter des Implantats, die entlang der Achse des Implantats

lokalisiert sind, und das MED bildet eine stabile Struktur, die die Aneurysmaöffnung überdeckt. Mit seiner 3D-Struktur kann es die Ausfüllung von Aneurysmen verbessern und zu einem besseren Langzeitergebnis führen. Der geringe Implantatbedarf und die kurze Operationszeit werden als entscheidende Vorteile dieses intrasakkulären Hybridsystems genannt (Turk et al., 2016). Das gute Sicherheitsprofil und die schnelle Aneurysmaokklusion sowie die Möglichkeit der Kombination mit anderen Implantaten wie Coils und Flow Divertern werden als weitere Vorteile der Behandlung mit dem MED aufgeführt (Aguilar Pérez et al., 2017b). Langfristige Follow-Up-Ergebnisse fehlen, aber erste Follow-Up-Studien nach 6 Monaten zeigen in 83% der Fälle eine stabile Aneurysmaokklusion ohne Zeichen einer Implantat-Deformation aufzuweisen (Sourour et al., 2017). In-vitro-Tests mit patientenspezifischen Aneurysma-Modellen zeigten, dass eine optimale Halsabdeckung durch das MED die intrasakkuläre Flussunterbrechung verbessert (Frölich et al., 2018).



Abbildung 3. MED-legacy in seiner in freiem Raum entfalteten Konfiguration (Turk et al., 2014).

2. Arbeitshypothese

Ziel unserer Studie war es, das Medina Embolization Device der zweiten Generation (MED-LIO; Medtronic, Dublin, Irland) in vitro zu testen und seine Entfaltungsmerkmale sowie seine Auswirkungen auf den intraaneurysmatischen Fluss mit dem Vorgänger-Implantat (MED-legacy; Medtronic, Dublin, Irland) zu vergleichen. Der wesentliche Unterschied zwischen den Implantaten ist das Fehlen eines inneren Coil-Drahtes bei dem MED-LIO. Das neue Design des MED-LIO verspricht einen reibungsloseren und homogeneren Einsatz des Implantats. Wir

haben die Hypothese aufgestellt, dass ein Zusammenhang zwischen der Halsabdeckung und dem Fluss innerhalb des Aneurysmas besteht und die Halsabdeckung den intraaneurysmalen Fluss nach der Medina-LIO-Implantation in verschiedenen Bereichen des Aneurysmas moduliert. Als zweite Hypothese formulierten wir, dass das MED-LIO im Vergleich zum MED-legacy eine verbesserte Halsabdeckung und eine stärkere Flussunterbrechung bewirkt. Mit dem Einsatz realistischer Gefäßmodelle, die aus der Anatomie verschiedener Patienten abgeleitet wurden, haben wir mehrere Entfaltungsmerkmale des Implantats (einschließlich der Abdeckung des Aneurysmahalses und der Lokalisation der Mikrokatheterspitze nach Absetzung der ersten Coil) sowie die intraaneurysmatische Flussgeschwindigkeit evaluiert.

3. Material und Methoden

3.1 Studiendesign und Modellherstellung

Um eine valide Vergleichbarkeit zu erreichen, wurde das Implantat der zweiten Generation unter den gleichen Bedingungen wie das Vorgänger-Modell getestet (Frölich et al., 2018). Es handelt sich hierbei um eine Single-Center-Studie mit zehn patientenspezifischen Aneurysma-Modellen, die mittels eines additiven Fertigungsverfahrens (material jetting) von einem externen Dienstleister (TBKO - Thomas Bengel Konstruktion + Prototypen, Meßstetten, Deutschland) hergestellt wurden. Das Verfahren liefert halbtransparente, elastische Gefäßmodelle mit einer hohen Fertigungsgenauigkeit. Die Modellvorlagen entstanden mittels Aided Design basierend auf anonymisierten Bilddaten von Patienten mit Hirnarterienaneurysmen (CATIA V5 Software, Dassault Systèmes SA, Vélizy-Villacoublay, France). Ausgangsdaten waren Rotationsangiographien, die mit einem Allura Xper FD 20/20™ Angiographie-System (Philips Healthcare, Best, Niederlande), mit einer 5s Rotationserfassung, 220° Rotation, 150 Einzelbildern bei einer Bildrate von 30/s, 15 bis 48cm Detektorblickfeld, 512 Erfassungsmatrix, erstellt wurden. Die Bilddaten wurden anschließend mit einer Analysesoftware (Version 11.0, AnalyzeDirekt, Overland Park, Kansas) weiterverarbeitet (vgl. Frölich et al., 2016). Die Aneurysma-Modelle wurden in ein Flussmodell integriert und von zwei Operateuren in vitro mit dem MED behandelt.



Abbildung 4. Diese Abbildung zeigt eines der verwendeten Aneurysma-Modelle. Links handelt es sich um ein leeres Modell, rechts sieht man das gleiche Modell postinterventionell, in dessen Aneurysma die implantierte Coil durch das semitransparente Material zu erkennen ist.

3.2 Prozeduraler Aufbau und Aneurysma-Embolisation

Um realistische Bedingungen zu simulieren, wurde das Flussmodell mit einer blutnachahmenden Flüssigkeit (eine Mischung aus 45% Glycerin und 55% Wasser) gefüllt. Die Flüssigkeit wurde auf 37°C erhitzt, und eine Pumpe (1Hz) stellte einen pulsatischen Fluss her. Um die Reibung innerhalb des Systems zu reduzieren, wurde flüssige Seife hinzugefügt (ca. 3ml/l). Für die Visualisierung der Behandlungen der Aneurysma-Modelle wurde ein Allura Xper FD 20™ Angiographie-System (Philips Healthcare, Best, Niederlande) verwendet. Zwei verschieden erfahrene interventionelle Neuroradiologen haben an drei aufeinanderfolgenden Tagen die Behandlungen durchgeführt. Es handelte sich hierbei um dieselben Neuroradiologen, die bereits die vorherige MED Generation getestet hatten. Operateur 1 hatte zum Zeitpunkt dieser Studie drei Jahre Erfahrung mit der Durchführung von Neurointerventionen, Operateur 2 war bereits zwölf Jahre interventionell tätig. Es wurden ein 6F-Führungskatheter (Envoy™, Codman, Miami, Florida) und ein 0,021"-Mikrokatheter (Rebar 18, Medtronic, Dublin, Irland) verwendet. Basierend auf der 3D-RA-Größenmessung haben die Operateure für jedes Aneurysma eine passende MED-Größe ausgewählt. Das MED war in Größen von 4,0-9,0 mm verfügbar. Es standen „Framing“ und „Filling“ Devices zur Verfügung. Der Grundgedanke war es als erstes einen „Framer“ zu platzieren und anschließend bei Bedarf durch einen oder mehrere „Filler“ zu ergänzen. Viermal hintereinander entfaltete Operateur 1 ein Framing-MED im Aneurysma und zog das

Device nach jeder Platzierung wieder zurück. Um die verschiedenen Implantat-Konfigurationen und deren Auswirkungen auf den intraaneurysmalen Fluss zu visualisieren, wurde nach jedem Einsatz eine Flachdetektor-Computertomographie (VasoCT, Philips Healthcare, Best, Niederlande) und eine High-Flow Digitale-Subtraktionsangiographie (HF-DSA; Aneurysm Flow, Philips Healthcare, Best, Niederlande) durchgeführt. Anschließend setzte Operateur 2 ein einzelnes Framing-MED viermal unter gleicher Bildgebung ab und zog es nach jeder Platzierung zurück. Nach der vierten Platzierung wurde der Framer innerhalb des Modells abgelöst und ein Filling-MED von Operateur 2 hinzugefügt. Falls erforderlich und möglich, wurde ein zweites Filling-MED oder ein zusätzlicher Stent hinzugefügt. Nach jedem weiteren platzierten Implantat haben wir die oben beschriebene Bildgebung durchgeführt.

3.3 In-vitro-Bilderfassung

Eine 3D-Rotationsangiographie (3D-RA) des leeren Modells wurde mit einer 4s Rotationserfassung, 220° Rotation, 116 Einzelbildern bei einer Bildrate von 29/s, 22cm Detektorblickfeld, 512 Erfassungsmatrix erstellt. Eine HF-DSA wurde vor und nach der ersten und nach jeder weiteren Implantation mit einem Sichtfeld von 19 cm und einer Bildrate von 60/s für 420 Gesamtbilder angefertigt. Durch den 6F-Führungskatheter wurden 3 ml Kontrastmittel (Imeron 300, Bracco Imaging Deutschland GmbH, Konstanz, Deutschland) mithilfe eines gekoppelten Power-Injektors mit einem Durchfluss von 1 ml/s injiziert. Projektionswinkel und Katheterposition waren bei allen HF-DSA Aufnahmen für jedes Aneurysma identisch. Die VasoCT-Aufnahmen wurden anschließend mit einer 220°-Drehung, 617 Einzelbildern bei einer Bildrate von 30/s, 22 cm Detektorblickfeld und 512 Erfassungsmatrix erstellt. Um Bewegungsartefakte zu verhindern, wurde die Flusspumpe während dieser Aufnahmen abgeschaltet.

3.4 Bildrekonstruktion und -analyse

Das VasoCT wurde mit einer isotropen Voxelgröße (0,19 mm) in einem Stent-Kernel rekonstruiert. Die Entfaltung des Implantats und die Position der Mikrokatheterspitze wurden im Volumen-Rendering-Modus visualisiert und evaluiert. Sowohl für die MED-LIO- als auch für die zuvor erfassten MED-legacy-Akquisitionen wurde die Halsabdeckung quantitativ gemessen, indem die Position

des MED in Bezug auf das Ostium des Aneurysmas analysiert wurde. Mit Hilfe der 3D-RA des leeren Modells wurde eine geeignete Ansicht auf das Ostium definiert. Die Oberfläche des Ostiums wurde mit einer digitalen Bildverarbeitungssoftware (ImageJ) gemessen. Jedes platzierte MED wurde im gleichen Winkel und in der gleichen Position wie das leere Modell adjustiert, um vom Implantat bedeckte und unbedeckte Bereiche des Ostiums zu unterscheiden und zu messen. Aus den erhobenen Werten haben wir die Halsabdeckung (%) berechnet.

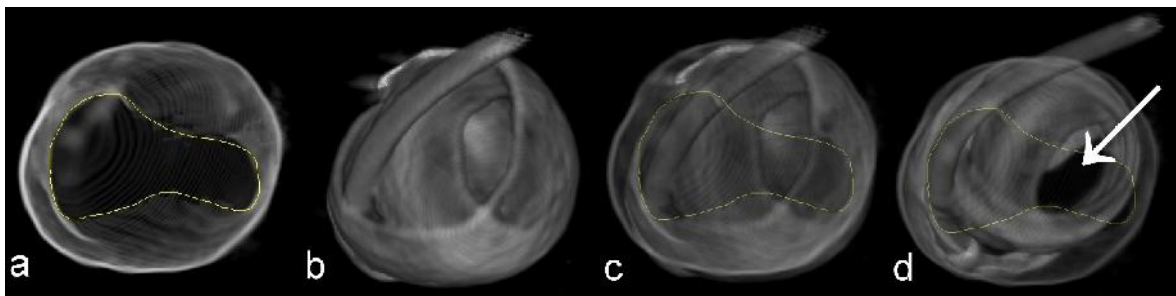


Abbildung 5. a, leeres Modell mit Ansicht auf die Aneurysma Öffnung, markiertes Halsareal. b, Volumenrekonstruktion aus den VasoCT Daten einer MED-LIO Konfiguration. c, Überlagerung von a und b mit optimal abgedecktem Aneurysmahals. d, Vergleichsbeispiel einer MED Konfiguration mit schlechterer Halsabdeckung und großem freien, nicht von dem Device abgedeckten Halsareal (weißer Pfeil).

Zusätzlich wurde die Anzahl der Lagen erfasst, mit denen das Implantat den Aneurysmahals bedeckte. Die Lagen wurden bei allen MED-LIO- und MED-legacy-Platzierungen mittels MPR (Multiplanar Reformation) gezählt.

Die HF-DSA Daten wurde mit dem Softwarepaket Aneurysm Flow (Philips, Best, Niederlande) verarbeitet. Der für die Flussberechnung relevante Teil der zuführenden Arterie wurde von der Software automatisch ausgewählt. Im Fehlerfall haben wir die entsprechende Region manuell definiert. Um die intraaneurysmale Flussgeschwindigkeit zu messen, wurde zuerst die „Region of Interest“ (ROI) definiert, die das Aneurysma und angrenzende Segmente der zuführenden Arterie umfasst, und danach der Aneurysmasack manuell abgegrenzt. Anschließend hat die Software die mittlere intrasakuläre Flussgeschwindigkeit auf die übergeordnete Arterienströmung normiert und die mittlere Aneurysma-Flussamplitude (mean aneurysm flow amplitude (MAFA)) berechnet.

$$\text{MAFA-ratio} = \text{MAFA nach der Behandlung} / \text{MAFA vor der Behandlung.}$$

Zum besseren Verständnis haben wir aus der MAFA-ratio die Flussgeschwindigkeitsreduktion (Flow Velocity Reduction (FVR)) berechnet.

$$\text{FVR (\%)} = (1 - \text{MAFA}) * 100$$

3.5 Statistische Analyse

Zusätzlich zu den üblichen deskriptiven Statistiken wurden mit der Statistiksoftware MedCalc Version 18.5 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgien) parametrische und nichtparametrische Tests zum Vergleich kontinuierlicher und kategorischer Variablen durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1 Morphologie, Implantat-Eigenschaften und Halsabdeckung

Das MED-LIO konnte in allen Versuchen erfolgreich positioniert und entfaltet werden. Die Halsabdeckung konnte für jede Coil-Konfiguration bestimmt werden. Es wurden keine signifikanten Unterschiede in dem Grad der Halsabdeckung zwischen den Operateuren beobachtet (Operateur 1: 79,6%, 95% CI: 76,1-83,2% vs. Operateur 2: 82,9%, 95% CI: 79,5-86,2%, $p=0,189$).

Die mittlere Halsabdeckung des MED-LIO unterschied sich nicht signifikant von der des MED-legacy (82,7%, 95% CI: 79,6-85,8% vs. 84,5%, 95% CI: 81,6-87,4%, $p=0,408$).

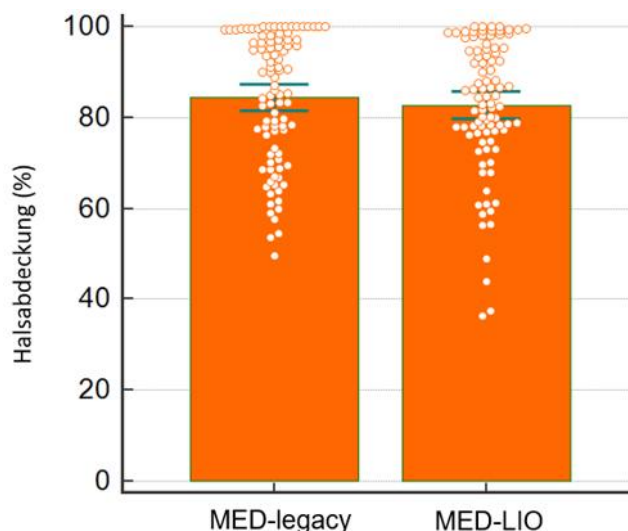


Abbildung 6. Vergleich zwischen MED-legacy und MED-LIO im Bezug auf die Halsabdeckung.

Mit der Anzahl der eingebrachten Implantate stieg auch die mediane Halsabdeckung; von einem Implantat (82,6%; IQR 71,6-94,7%) über zwei Implantate (96,4%; IQR 86,4-99,5%) bis hin zu drei Implantaten (97,1%; IQR 80,3-98,9%) und war bei den mit MED und einem zusätzlichen Stent behandelten Aneurysmen am höchsten (98%; IQR 91,6-99,2%).



Abbildung 7. Halsabdeckung (in %) für die unterschiedlichen Anzahlen an implantierten Devices.

Nach der Platzierung des ersten MEDs betrug die mittlere Anzahl an Implantat-Blätter, die den Aneurysmahals abdeckten, mit dem MED-LIO 3 (95% CI: 2-3, IQR: 2-3) und mit dem MED-legacy 3 (95% CI: 3-3, IQR: 2-3). Somit zeigte sich auch hier kein signifikanter Unterschied zwischen den Implantat-Generationen. Die Anzahl der Blätter, die das Aneurysma-Ostium bedeckten, zeigte eine signifikante Assoziation mit der Halsabdeckung und der FVR. Die Halsabdeckung betrug 79% (95% CI: 75,9-82,1%) mit weniger als drei Lagen gegenüber 86,7% (95% CI: 84-89,4%) mit mindestens drei Lagen ($p < 0,001$). Die FVR betrug 33,4% (95% CI: 28,8-38 %) mit weniger als drei Lagen gegenüber 40,4% (95% CI: 37,2-43,6%) mit mindestens drei Lagen ($p = 0,008$).

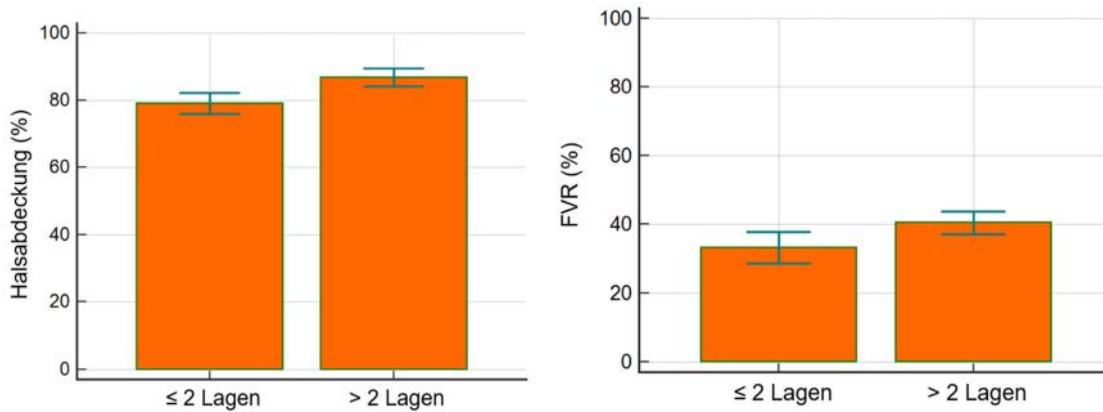


Abbildung 8. Zusammenhang zwischen Anzahl der bedeckenden Lagen über der Aneurysmaöffnung und der Halsabdeckung in (%) (links), sowie der Flussgeschwindigkeitsreduktion in (%) (rechts).

4.2 Flussgeschwindigkeit

Aufgrund technischer Probleme mit der Referenzmessung musste ein Aneurysma aus den Analysen ausgeschlossen werden. Die durchschnittliche Reduktion der intraaneurysmalen Flussgeschwindigkeit betrug 33,4%, 95% CI: 30,3-36,5% für das MED-LIO. Sowohl für das MED-LIO als auch für das MED-legacy zeigte sich eine signifikante, moderate Korrelation zwischen FVR und dem Grad der Halsabdeckung (MED-LIO: $r=0,26$ 95% CI: 0,06-0,44, $p=0,0117$, MED-legacy: $r=0,42$, 95% CI: 0,21-0,59, $p=0,002$). Es war eine wesentlich geringere Variabilität der Flussreduzierung mit dem MED-LIO (Varianz MED-LIO 196,73 vs. MED-legacy 525,29) zu beobachten, die mittlere FVR war zwischen den Devices jedoch ähnlich (MED-LIO 33,4%, 95% CI:30,3-36,5%; MED-legacy 37,3%, 95% CI: 31,7-42,8%).

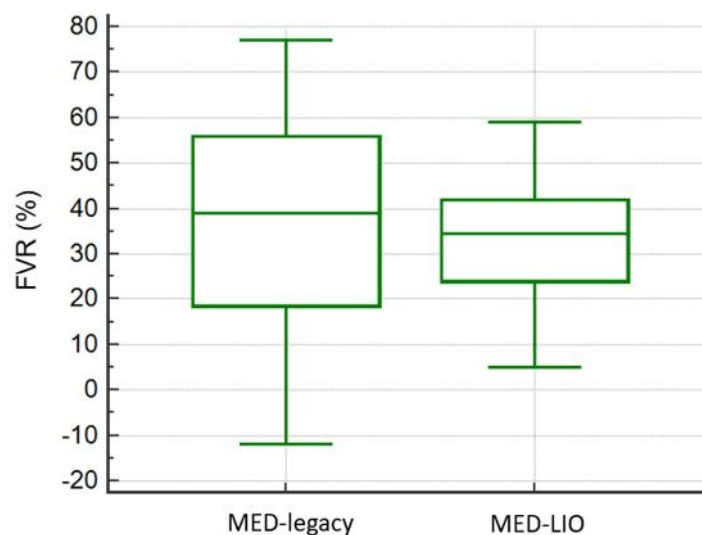


Abbildung 9. Varianz der Flussreduktion für MED-legacy und MED-LIO.

Mit dem MED-LIO zeigte sich eine signifikant stärkere Flussreduktion im Aneurysma-Dom verglichen mit der Aneurysma-Basis (40,1%, 95% CI: 36,8-43,4% vs. 31%, 95% CI: 27,5-34,5%, $p < 0,001$).

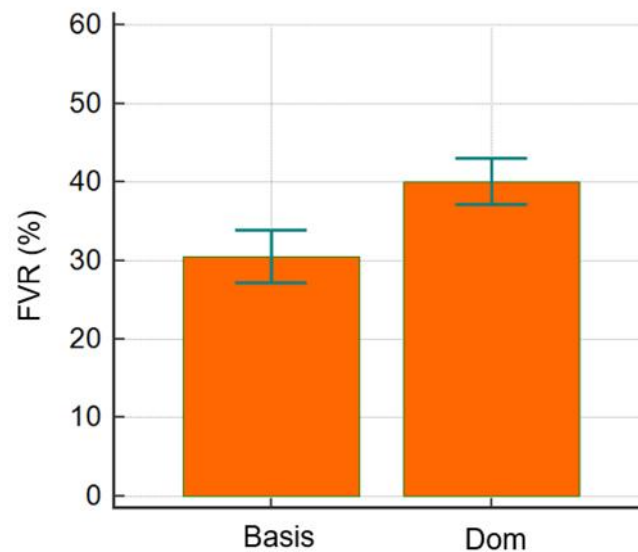


Abbildung 10. Vergleich der Flussreduktion in Aneurysma-Basis und Aneurysma-Dom mit dem MED-LIO.

Die Korrelation von FVR und Halsabdeckung war an der Aneurysma-Basis ($r = 0,36$, 95% CI: 0,16-0,54, $p=0,0009$) stärker ausgeprägt als am Aneurysma-Dom ($r = -0,001$, 95% CI: -0,21-0,21, $p=0,9878$).

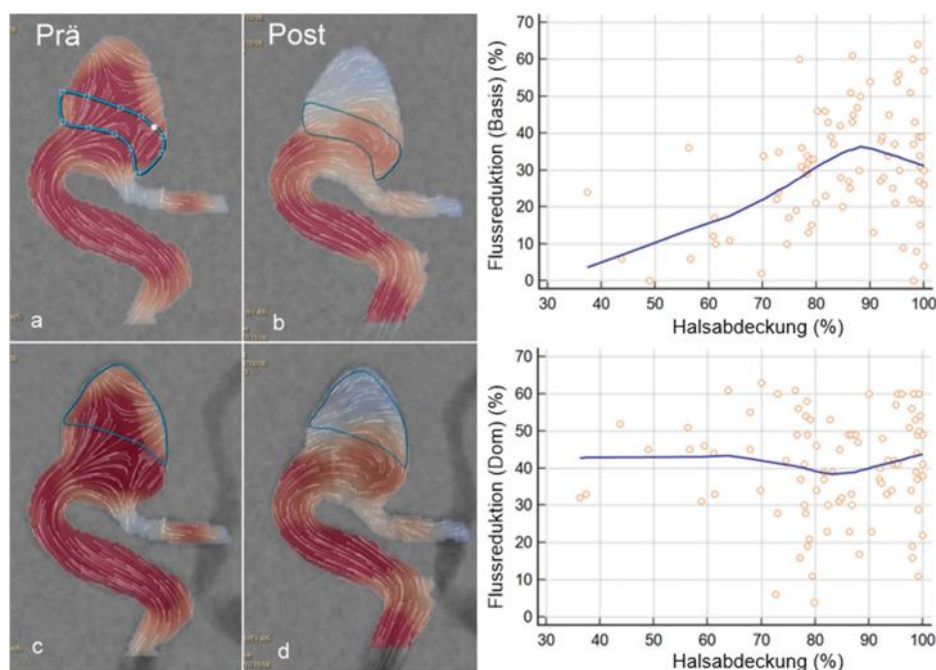


Abbildung 11. Die Flussmessungen (links) zeigen den Einstrom in das Aneurysma vor und nach der Behandlung. Deutlich zu sehen ist die stärkere Abnahme des Flusses (blau) im Aneurysma-Dom

(c,d) im Vergleich zu der Aneurysma-Basis (a,b). Die Korrelation zwischen Halsabdeckung und FVR für die Basis und den Dom sind in den Graphen rechts dargestellt.

4.3 Position der Mikrokatheterspitze

In den meisten Implantationen befand sich die Katheterspitze nach dem Einsatz des ersten MED außerhalb des Framing-Devices. Beim MED-LIO lag die Katheterspitze in 20,3% der Fälle innerhalb des Framers, in 14,6% lag sie zwischen den einzelnen Schichten des Coilballs und in 64,6% außerhalb des Framers. Mit dem MED-legacy lag die Katheterspitze zu 13,1% innen, zu 21,2% zwischen den Schichten und zu 65,6% außerhalb.

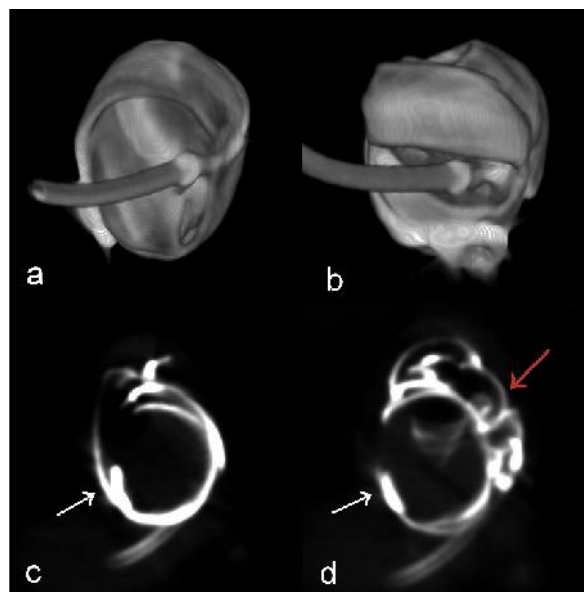


Abbildung 12. Darstellung der Mikrokatheterposition. Das Volumen-Rendering zeigt die Katheterspitze außerhalb des Coilballs (a) und zwischen den Schichten (b) lokalisiert. Die Dünnschichtaufnahmen (c,d) illustrieren die mögliche Konfiguration von Framing-Coil (weißer Pfeil) und Filling-Coil (roter Pfeil), wenn die Katheterspitze außerhalb des Coilballs liegt und sich das als zweites implantierte Device dem ersten von außen anlagert.

5. Diskussion

Diese in-vitro-Analyse stellt eine neue Generation des MED vor, die bezüglich Halsabdeckung und FVR über ähnliche Implantat-Eigenschaften wie das Vorgänger-MED verfügt. In Übereinstimmung mit früheren Analysen des MED-legacy haben wir eine moderate Korrelation zwischen der Halsabdeckung und der Flussgeschwindigkeitsreduktion für das MED-LIO beobachtet. Diese Beobachtungen bestätigen, dass die aneurysmatische Halsabdeckung den Grad der intraaneurysmatischen Flussunterbrechung beeinflusst. Dies stärkt wiederum

die Hypothese, dass bei der Implantation von flussunterbrechenden Devices eine optimale Halsabdeckung die Okklusion des Aneurysmas beeinflussen kann.

5.1 Variabilität und Implantatstruktur

Trotz eines insgesamt ähnlichen Grades an Flussreduktion nach Implantation des MED-legacy und MED-LIO haben wir mit der neuen Implantat-Generation eine wesentlich geringere Variabilität der FVR beobachtet. Eine mögliche Ursache für die geringere Variabilität kann in der unterschiedlichen Struktur der Implantate begründet sein. Der wesentliche Unterschied zwischen den Devices ist das Fehlen eines inneren Coil-Drahtes bei dem MED-LIO. Dieser Unterschied im Design könnte ursächlich dafür sein, dass mit dem neuen Implantat gleichmäßigere und somit vorhersehbarere Leistungen erbracht wurden. Es war das subjektive Empfinden beider Operateure, dass das MED-LIO Implantat weniger steif und einfacher zu platzieren war. Dieser Effekt wurde nicht systematisch erfasst. Die strukturellen Unterschiede mögen sich zwar auf die geringere FVR-Variabilität mit dem MED-LIO ausgewirkt haben, sie haben die Halsabdeckung jedoch nicht positiv beeinflusst. Die strukturellen Unterschiede wirken sich auf die Sichtbarkeit der Devices in der Bildgebung aus. Das MED-LIO ist im VasoCT aufgrund weniger Artefakte besser, in der Fluoroskopie jedoch wegen des Fehlens des inneren Coil-Drahtes schlechter sichtbar (siehe Abbildung 13).

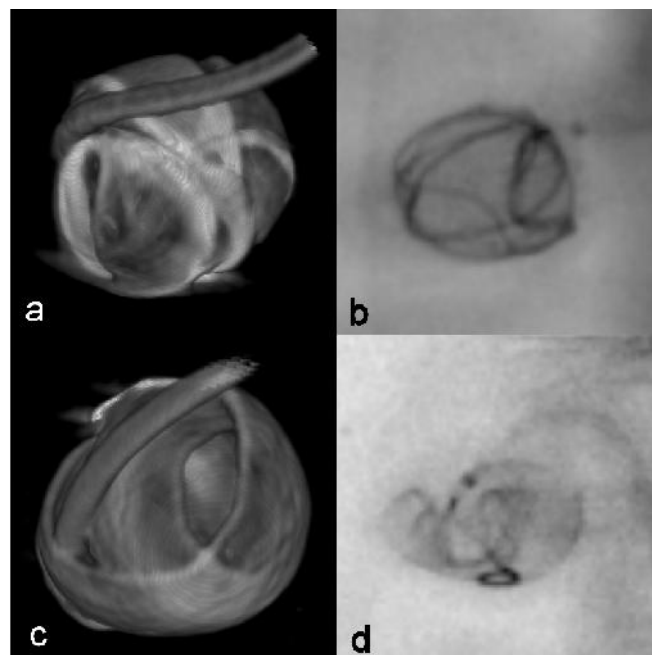


Abbildung 13. VasoCT (a, c) und Fluoroskopie (b, d) Aufnahmen von MED-legacy (a, b) und MED-LIO (c, d).

Klinisch könnte sich eine geringere Sichtbarkeit in der Fluoroskopie noch als Vorteil erweisen, da die zusätzlich implantierten Coils für das intraprozedurale Verständnis des Implantat-Verhaltens visuell irreführend sein könnten.

5.2 Flussverhältnisse in Aneurysmakompartimenten

Mit dem MED-LIO haben wir beobachtet, dass der Grad der FVR nach dem Einbringen des Implantats im Aneurysma-Dom viel ausgeprägter als an der Basis war. Die Korrelation zwischen Halsabdeckung und FVR war aber vor allem an der Aneurysma-Basis zu sehen. Dies lässt sich wahrscheinlich damit begründen, dass die intraaneurysmale Flussreduktion am Aneurysma-Dom unabhängig von der Implantatpositionierung relativ hoch ist. Im Gegensatz dazu ist die Flussreduktion an der Aneurysma-Basis nur moderat und zeigt sich besonders bei guter Halsabdeckung. Wenn also die Flussgeschwindigkeitsmessung als Surrogat-Marker für den Erfolg der Aneurysmaokklusion verwendet werden soll, wäre es am sinnvollsten diese an der Aneurysma-Basis zu messen. Wenn es nach der Coilimplantation keine ausreichende Abnahme des Zuflusses in das Aneurysma gibt, ist die Halsabdeckung möglicherweise nicht ausreichend, und die Coilposition sollte optimiert werden. Frühere Studien zeigten ähnliche Ergebnisse mit klassischen Coils. Fujimura et al. haben gezeigt, dass das Volumen des Implantatmaterials im Halsbereich (Neck Volume Embolization Ratio (NVER)) eine stärkere Korrelation mit der Reduktion der Flussgeschwindigkeit aufweist als die Packungsdichte (PD) im gesamten Aneurysma. Die Coilpositionierung im Halsbereich sei folglich ein wichtiger Faktor zur Vermeidung einer Rekanalisation. Die Autoren schlagen vor, das NVER zur Bestimmung der Flussreduktion bei der Aneurysmabehandlung zu verwenden (Fujimura et al., 2016, Fujimura et al., 2017).

5.3 Lokalisation der Mikrokatheterspitze

Interessanterweise befand sich die Mikrokatheterspitze nach der Einführung des ersten Implantats (Framer), sowohl für MED-LIO als auch für MED-legacy, am häufigsten außerhalb des Coil-Balls, auch wenn wir mit dem MED-LIO eine etwas höhere Wahrscheinlichkeit beobachtet haben, mit der Katheterspitze innerhalb des Coil-Balls zu sein. Dieses Phänomen führte in einigen Fällen dazu, dass zusätzlich implantierte Devices das Framing-Device entgegen dem Grundprinzip der Coil-Embolisation nicht von innen ausfüllen konnten, sondern lediglich die

intraaneurysmale Packungsdichte durch Verschieben der ersten Coil von außen erhöht haben (siehe Abbildung 12). In den meisten Fällen wurde die Halsabdeckung durch Einführung eines zweiten Implantats verbessert, es kam aber auch vor, dass das zweite Implantat den Framer ungünstig verschoben hat und die Halsabdeckung somit schlechter wurde. Anwender des MED oder ähnlicher konzipierter Implantate sollten sich der Möglichkeit einer derartigen Bildung von Kompartimenten bewusst sein, da diese dem Behandlungsziel einer Flussumleitung durch eine adäquate Abdeckung des Aneurysmahalses möglicherweise entgegenwirken kann.

Verschiedene Autoren haben bereits die Möglichkeit der Verwendung des MED in Kombination mit zusätzlichen Devices beschrieben, wobei Bhogal et al. sogar von der Verwendung eines einzelnen MED abrieten (Turk et al., 2016, Bhogal et al., 2018). Auch wir haben beobachtet, dass die Halsabdeckung unter Verwendung mehrerer Implantate und insbesondere bei zusätzlicher Verwendung eines Stents am höchsten war. Die Verwendung zusätzlicher, außerhalb des Aneurysmas gelegener Implantate ist aus Sicht der Konzeption des MED jedoch als problematisch anzusehen, da seiner der Vorteile dieser Implantatkategorie ja gerade darstellt, dass nur intraaneurysmal Material implantiert werden muss.

5.4 Limitationen

Eine Limitation unserer Studie ist der eingeschränkte Aussagewert über die zu erwartende aneurysmale Okklusionsrate. Aufgrund der In-vitro-Bedingungen fehlten Blutbestandteile, und eine intrasakuläre Thrombose konnte nicht stattfinden. Wir konnten folglich nicht alle biologischen Effekte der strömungsablenkenden Eigenschaften beobachten. Daher ist die direkte klinische Anwendbarkeit unserer Ergebnisse eingeschränkt. Die Zahl der Aneurysmen ist begrenzt, jedoch spiegeln die verwendeten Aneurysmen das klinische Spektrum von breitbasigen Aneurysmen gut wieder, für die eine Anwendung des MED in Frage kommt.

5.5 Nutzen von Modellen zur Testung neuer Implantate

Ob diese Art von In-vitro-Tests eine geeignete Methode ist, um Implantat-Innovationen zu testen, ist eine interessante Frage, mit der sich andere Autoren bereits beschäftigt haben. Die Erprobung neuer Coil-Systeme an Simulatoren, Tier- und Flussmodellen wurde von mehreren Autoren erforscht und veröffentlicht.

5.5.1 Tiermodelle

Bereits 1996 wurden in einem Kaninchenmodell mikrochirurgisch hergestellte Bifurkationsaneurysmen genutzt, um verschiedene Coils und neue Oberflächenmaterialien zu analysieren (Spetzger et al., 1996). Die so erzeugten Aneurysmen sollten die menschlichen Bifurkationsaneurysmen nachahmen und eine rudimentäre Übertragung in den klinischen Bereich ermöglichen. Die Anatomie, die hämodynamischen Bedingungen, das Blutgerinnungssystem und die Größe und Konfiguration der Aneurysmen der Kaninchen sind den Bedingungen im Menschen ähnlich. Radiologische und histopathologische Untersuchungen waren möglich. Die aufgeführten Voraussetzungen qualifizierten dieses Tiermodell als eine gute Methode zur Analyse neuer Implantate. Ein ähnliches Kaninchenmodell wurde viel später von anderen Autoren untersucht. Ihr Schwerpunkt lag auf der Entwicklung eines Trainingsmodells für Neurointerventionalisten, sie wollten aber auch ein Arbeitskonzept etablieren, um neue Geräte und technische Innovationen zu testen (Grunwald et al., 2006). Ziel war es, die Embolisationsergebnisse vorhersehbarer zu machen und somit Therapiestrategien zu entwickeln, die zu einem guten Langzeitergebnis führen. Sie haben das Kaninchenmodell als geeignetes Modell für die Prüfung neuer Embolisationsmaterialien bewertet, da sie in der Lage waren, die Rekanalisationsrate der mit den neuen Implantaten behandelten Aneurysmen über einen längeren Zeitraum zu beobachten und Langzeit-Ergebnisse zu evaluieren. Das Kaninchenmodell ist mittlerweile eines der am weitesten verbreiteten Modelle zur präklinischen Testung neuartiger Implantate, die Möglichkeiten zur Evaluation der Sicherheit der Implantate ist jedoch in diesem Modell begrenzt (Brinjikji et al., 2016). Das Modell sei zwar geeignet, um spezielle Variablen zu manipulieren und andere konstant zu halten, klinische Komplikationen könne man mit dem Tiermodell aber schlecht vorhersehen (Fahed et al., 2017). Es wird betont, dass weitere Forschung nötig sei, um ein Modell zu entwickeln, das auch histopathologische und morphologische Charakteristiken von wachsenden und rupturierteren Aneurysmen simuliert (Brinkikji et al., 2016). Neben dem ethischen Konflikt, der jedem Tierversuch beiwohnt, ist ein weiterer Nachteil des Kaninchenmodells die im Vergleich zur Situation im Menschen stark veränderte Gefäßanatomie des Modells. So können insbesondere Studien zu den intraaneurysmatischen Flussverhältnissen, wie sie etwa im Hinblick auf Flow Diverter und Implantate wie das MED von Interesse sind, im Kaninchenmodell stets

nur eingeschränkt bearbeitet werden, da die typische anatomische Geometrie menschlicher Aneurysmen hier nicht wiedergegeben wird.

5.5.2 VR-Simulatoren

Neben Tiermodellen spielen VR (Virtuelle Realität)-Simulatoren eine wichtige Rolle in der Ausbildung zum interventionellen Neuroradiologen. Simulatoren sind kompakt, mobil, können in wenigen Minuten aufgebaut werden, und es werden patientenspezifische Aneurysma-Modelle für die Simulationen verwendet. Im Vergleich dazu sind Tiermodelle teurer, und die Aspekte des Tierschutzes spielen eine wichtige Rolle (Ricci et al., 2016). Diese Studie unterstreicht den Wert der Nutzung eines Simulator-Trainingsprogramms, nicht um Devices initial zu testen, sondern zur Einführung bereits getesteter Implantate in den klinischen Alltag. An VR-Simulatoren können die Operateure die Handhabung neuer Implantate üben, bevor sie Patienten mit diesen behandeln. Hinzukommend können die praktischen Fertigkeiten von interventionellen Neuroradiologen an VR-Simulatoren gemessen werden (Ernst et al., 2016). Für die Evaluation neuartiger Implantate sind VR-Simulatoren indes nur eingeschränkt geeignet. Unter Umständen können die Implantatgröße und das rudimentäre Verhalten neuartiger Implantate in der Simulation wiedergegeben werden. Ein haptisches Feedback für den Operateur oder gar das Auftreten unerwarteter Schwierigkeiten, wie etwa das Problem der Mikrokatheterspitzenlage in unserer Studie, können mit den gegenwärtigen VR-Simulatoren nicht hinreichend repliziert werden.

5.5.3 Flussmodelle

Eine weitere wichtige Möglichkeit zum Testen neuer Implantate ist die Verwendung von Flussmodellen, wie wir eines in unserer Studie verwendet haben. Sugiu et al. haben ein Silikonmodell entwickelt, das für medizinische Tests, die Ausbildung der Ärzte und die Forschung geeignet ist (Sugiu et al., 2003). Sie stellten starre und weiche Aneurysma-Modelle aus Silikon her, um eine präklinische Bewertung von Medizinprodukten und Implantaten durchzuführen. Ziel war es die Verwendung von Tiermodellen einzuschränken. Die anatomische Reproduzierbarkeit von Silikonmodellen sorgt für stabile In-vitro-Bedingungen für die Implantatprüfung. Die Silikonmodelle wurden aus umgerechneten patientenspezifischen Bilddaten hergestellt und stellen somit eine Nachbildung der ursprünglichen

Patientenanatomie mit nur geringfügigen Unterschieden dar. Der Mangel an biologischen Bedingungen wurde als entscheidenden Nachteil dieser Testumgebung beschrieben (Sugiu et al., 2003). Aber nicht nur die fehlenden biologischen Bedingungen wurden problematisch thematisiert, auch der höhere Reibungskoeffizient von Silikon sei ein großer Nachteil (Suzuki et al., 2005). Die Handhabung der Implantate kann sich im Silikonmodell, verglichen mit der Handhabung im Patienten, sehr unterschiedlich anfühlen. Suzuki et al. schlagen vor, eine Kombination aus In-vitro- und In-vivo-Tests und -Trainings zu etablieren. Die patientenindividuellen Modelle, die wir in unserer Studie verwendet haben, wurden im 3D-Drucker mittels „material jetting“ (MJ) hergestellt. In einer früheren Studie wurde diese Methode unter verschiedenen Gesichtspunkten mit anderen additiven Fertigungsverfahren verglichen (Spallek et al., 2016). Als Vorteile dieses Verfahrens werden besonders die Elastizität der Modelle sowie das realitätsnahe haptische Feedback während der Katheternavigation hervorgehoben. Die Modelle sind wasserundurchlässig und lassen sich problemlos in ein Flussmodell integrieren. Darüber hinaus sind 3D-Drucker zunehmend verfügbar, und die Kosten für Drucker und Materialien sind relativ niedrig. All dies macht dieses Verfahren geeignet für die Herstellung von Aneurysma-Modellen.

Zusammenfassend zeigen unsere Ergebnisse, dass eine in-vitro Testung neuer Implantate unter standardisierten Bedingungen zur Evaluation einer Vielzahl von Implantateigenschaften geeignet ist. Unsere Ergebnisse können für Operateure wertvoll sein, die das MED oder ähnlich konstruierte Implantate klinisch einsetzen. Um die tatsächliche Wirksamkeit dieses Implantats zur Aneurysmaauschaltung beim Menschen zu beurteilen, und das Sicherheitsprofil und die sofortigen und langfristigen Okklusionsraten nach der Implantation zu bewerten, sind klinische Studien erforderlich.

5.6 Fazit

Die jüngere Generation des MED zeigte in vitro eine ähnliche Halsabdeckung und eine ähnliche Fähigkeit zur Flussunterbrechung, wenn auch mit einer geringeren Variabilität und damit einer besser vorhersehbaren FVR als das Vorgänger-MED. Die Ergebnisse bestätigen, dass die aneurysmale Halsabdeckung dieser Implantate die Flussunterbrechung beeinflusst und deuten darauf hin, dass die an der Aneurysma-Basis gemessene Flussunterbrechung als Surrogat-Marker für eine

zufriedenstellende Halsabdeckung gelten kann. Klinisch relevante Merkmale, wie die Position der Mikrokatheterspitze nach Einführung einer Framing-Coil, können mit unserem In-vitro-Ansatz standardisiert bewertet werden und können die Operateure für mögliche Schwierigkeiten mit neuen Implantaten sensibilisieren.

6. Zusammenfassung

Das Medina Embolization Device (MED) ist ein intrasakuläres Implantat zur Behandlung von Aneurysmen, das die vertraute Handhabung der klassischen Coil mit den Eigenschaften eines flussunterbrechenden Implantats verbindet. Wir haben die Halsabdeckung durch das Implantat und die damit verbundene intraaneurysmatische Flussreduktion für das MED der zweiten Generation (MED-LIO) im Vergleich zu dem MED der ersten Generation (MED-legacy) untersucht. Zehn patientenspezifische elastische Aneurysma-Modelle wurden erstellt und in ein Flussmodell integriert. Zwei Operateure haben diese Aneurysmen in vitro mit dem MED-LIO behandelt. Das Flussprofil innerhalb des Aneurysmas wurde durch eine High-Flow Digitale Subtraktions-Angiographie (HF-DSA) jeweils vor und nach jeder Implantatplatzierung gemessen. Die Abdeckung des Aneurysmahalses durch das MED wurde quantitativ mittels Flachdetektor-Computertomographie ausgewertet. Die Ergebnisse wurden mit vorher erhobenen Daten des MED-legacy verglichen. Die Platzierung des MED-LIO war in jedem Versuch möglich. Die mediane Halsabdeckung durch das MED-LIO war ähnlich der Halsabdeckung durch das MED-legacy (82.7%, 95% CI: 79.6-85.8% vs. 84.5%, 95% CI: 81.6-87.4%). In Betrachtung der Halsabdeckung gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Operateuren (Operateur 1: 79.6%, 95% CI: 76.1-83.2% vs. Operateur 2: 82.9%, 95% CI: 79.5-86.2%, $p=0.189$). Die durchschnittliche Flussreduktion mit MED-LIO war vergleichbar mit der Flussreduktion durch das MED-legacy (33.4%, 95% CI: 30.3-36.5% vs. 37.3%, 95% CI: 31.7-42.8%). Mit dem MED-LIO konnte beobachtet werden, dass die Reduktion der Flussgeschwindigkeit stärker im Aneurysma-Dom als an der Aneurysma-Basis ausgeprägt war (40.1%, 95% CI: 36.8-43.4% vs. 31%, 95% CI: 27.5-34.5%). Der Zusammenhang zwischen Halsabdeckung und Flussreduktion war vor allem an der Aneurysma-Basis zu sehen ($r = 0.36$, 95% CI: 0.16-0.54, $p=0.0009$).

Wir konnten beobachten, dass die Abdeckung des Aneurysmahalses und auch die Flussunterbrechung zwischen dem MED-LIO und dem MED-legacy vergleichbar waren. Die Varianz der Werte für die Flussreduktion war für das MED-LIO kleiner, was darauf schließen lässt, dass der Behandlungserfolg mit diesem Implantat etwas vorhersehbarer sein könnte. Die höhere Flexibilität und damit verbundene einfachere Platzierung des Implantats ist ein weiterer möglicher Vorteil des MED-LIO.

6. Summary

Intrasaccular flow disruptors are a promising innovation in aneurysm treatment. The Medina embolization device (MED) is an intrasaccular device which combines the familiar handling of a standard coil with the qualities of a flow disruptor. We analyzed the neck coverage and resulting intra-aneurysmal flow reduction of the second-generation device (MED-LIO) and compared it to the predecessor device (MED-legacy).

Ten patient-specific elastic aneurysm models were manufactured and integrated in a flow circuit filled with a blood-mimicking fluid under pulsatile flow conditions. Two operators with different experience level treated the aneurysm models using the MED-LIO. Before and after each deployment, high-flow digital subtraction angiography was performed to measure intra-aneurysmal flow velocity. We quantitatively assessed aneurysm neck coverage for MED-LIO using flat detector computed tomography and compared results to previously obtained data from the MED-legacy.

MED-LIO deployment was feasible in all cases. The mean neck coverage with MED-LIO was similar to the first-generation device (82.7%, 95% CI: 79.6-85.8% vs. 84.5%, 95% CI: 81.6-87.4%). No significant differences in neck coverage were observed between operators (Operator 1: 79.6%, 95% CI: 76.1-83.2% vs. Operator 2: 82.9%, 95% CI: 79.5-86.2%, $p=0.189$). Mean flow velocity reduction was comparable to the MED-legacy (33.4%, 95% CI: 30.3-36.5% vs. 37.3%, 95% CI: 31.7-42.8%). With MED-LIO, flow velocity reduction was stronger in the aneurysm dome (40.1%, 95% CI: 36.8-43.4%) than the base (31%, 95% CI: 27.5-34.5%). The degree of neck coverage affected flow velocity reduction at the aneurysm base ($r = 0.36$, 95% CI: 0.16-0.54, $p=0.0009$).

Aneurysm neck coverage affects flow velocity reduction at the aneurysm base after implantation of the MED-LIO. Neck coverage and flow disruption are comparable for MED-LIO and MED-legacy; however, the variance of achieved flow disruption is smaller for the MED-LIO, suggesting a more predictable treatment effect compared to the MED-legacy. A further advantage of the MED-LIO may be less stiffness, leading to easier deployment.

7. Abkürzungsverzeichnis

FVR = Flow Velocity Reduction

GDC = Guglielmi Detachable Coil

HF-DSA = High-Flow Digitale-Subtraktionsangiographie

MAFA = Mean Aneurysm Flow Amplitude

MED = Medina Embolization Device

MJ = Material Jetting

MPR = Multiplanar Reformation

mRS = Modifizierte Rankin-Skala

NEVER = Neck Volume Embolization Ratio

PD = Packungsdichte

PED = Pipeline Embolization Device

ROI = Region of Interest

SAB = Subarachnoidalblutung

VR = Virtuelle Realität

WEB = Woven EndoBridge

3D-RA = 3D-Rotationsangiographie

8. Literaturverzeichnis

Aguilar Pérez M, Bhogal P, Martinez Moreno R, Wendl C, Bätzner H, Ganslandt O, Henkes H (2017) Use of the pCONus as an adjunct to coil embolization of acutely ruptured aneurysms. *J NeuroIntervent Surg* 9:39-44.

Aguilar Perez M, Bhogal P, Martinez Moreno R, Bätzner H, Ganslandt O, Henkes H (2017) The Medina Embolic Device: early clinical experience from a single center. *J NeuroIntervent Surg* 9:77-87.

Asnafi S, Rouchaud A, Pierot L, Brinjikji W, Murad MH, Kallmes DF (2016) Efficacy and Safety of the Woven EndoBridge (WEB) Device for the Treatment of Intracranial Aneurysms: A Systematic Review and Meta-analysis. *AJNR* 37:2287-92.

Bhogal P, Brouwer PA, Yeo L, Svensson M, Söderman M (2018) The Medina Embolic Device: Karolinska experience. *Interv Neuroradiol.* 24(1):4-13.

Brinjikji W, Ding YH, Kallmes DF, Kadirvel R (2016) From bench to bedside: utility of the rabbit elastase aneurysm model in preclinical studies of intracranial aneurysm treatment. *J Neurointerv Surg.* 8(5):521-5.

Boulouis G, Rodriguez-Régent C, Rasolonjatovo EC, Ben Hassen W, Trystram D, Edjlali-Goujon M, Meder J-F, Oppenheim C, Naggara O (2017) Unruptured intracranial aneurysms: An updated review of current concepts for risk factors, detection and management. *Revue Neurologique* 173: 542-551.

Chalouhi N, Starke RM, Koltz MT, Jabbour PM, Tjoumakaris SI, Dumont AS, Rosenwasser RH, Singhal S, Gonzalez LF (2013) Stent-assisted coiling versus balloon remodeling of wide-neck aneurysms: comparison of angiographic outcomes. *AJNR Am J Neuroradiol.* 34(10):1987-92.

Cognard C, MD, PhD, Januel AC, MD (2015) Remnants and Recurrences After the Use of the WEB Intrasaccular Device in Large-Neck Bifurcation Aneurysms. *Neurosurgery* 76:522-530.

Darsaut TE, Jack AS, Kerr RS, Raymond J (2013) International subarachnoid aneurysm trial – ISAT Part II: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 14:156.

Diaz O, Rangel-Castilla L (2016) Endovascular treatment of intracranial aneurysms. *Handb Clin Neurol.* 136:1303-9.

Ernst M, Kriston L, Romero JM, Frölich AM, Jansen O, Fiehler J, Buhk JH (2016) Quantitative Evaluation of Performance in Interventional Neuroradiology: An Integrated Curriculum Featuring Theoretical and Practical Challenges. *PLoS One* 11(2):e0148694.

Fahed R, Darsaut TE, Gentric JC, Farzin B, Salazkin I, Gevry G, Raymond J (2017) Flow diversion: what can clinicians learn from animal models? *Neuroradiology.* 59(3):255-261.

Feng M-t, Wen W-l, Feng Z-z, Fang Y-b, Liu J-m, Huang Q-h (2016) Endovascular Embolization of Intracranial Aneurysms: to Use Stent(s) or Not? Systematic Review and Meta-analysis. *World Neurosurg.* 93:271-278.

Fiehler J (2011) Nicht rupturierte intrakranielle Aneurysmen: wann suchen, wann behandeln? *Fortschr Röntgenstr* 184:97-104.

- Filipce V, Caparoski A (2015) The Effects of Vasospasm and Re-Bleeding on the Outcome of Patients with Subarachnoid Hemorrhage from Ruptured Intracranial Aneurysm. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*. 36(3):77-82.
- Frölich AM, Spallek J, Brehmer L, Buhk J-H, Krause D, Fiehler J, Kemmling A (2016) Printing of Intracranial Aneurysms Using Fused Deposition Modeling Offers Highly Accurate Replications. *AJNR Am J Neuroradiol*. 37(1):120-4.
- Frölich AM, Nawka MT, Ernst M, Frischmuth I, Fiehler J, Buhk J-H (2018) Intra-aneurysmal flow disruption after implantation of the Medina® Embolization Device depends on aneurysm neck coverage. *PLoS ONE* 13(2):e0191975.
- Fujimura S, Takao H, Suzuki T, Dahmani C, Mamori H, Yamamoto M, Murayama Y (2016) Hemodynamic effects from coil distribution with realistic coil models in an aneurysm. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*; 2016:3298-3301.
- Fujimura S, Takao H, Suzuki T, Dahmani C, Mamori H, Fukushima N, Yamamoto M, Murayama Y (2017) Effect of catheter position on hemodynamics and coil formation after coil embolization. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.*; 2017:3397-3400.
- Grunwald IQ, Romeike B, Eymann R, Roth C, Struffert T, Reith W (2006) An Experimental Aneurysm Model: A Training Model for Neurointerventionalists. *Interventional Neuroradiology* 12: 17-24.
- Guglielmi G, Vinuela F, Dion J, Duckwiler G (1991) Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 2: Preliminary clinical experience. *J Neurosurg*. 75(1): 8-14.
- Lylyk P, Chudyk J, Bleise C, Sahl H, Pérez MA, Henkes H, Bhogal P (2018) The pCONus2 Neck-Bridging Device: Early Clinical Experience and Immediate Angiographic Results. *World Neurosurg*. 110:e766-e775. doi: 10.1016/j.wneu.2017.11.097. Epub 2017 Nov 24.
- Molyneux AJ, Birks J, Clarke A, Sneade M, Kerr RS (2015) The durability of endovascular coiling versus neurosurgical clipping of ruptured cerebral aneurysms: 18 year follow-up of the UK cohort of the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *Lancet*. 385(9969):691-7.
- Murthy SB, Shah S, Venkatasubba Rao CP, Bershah EM, Suarez JI (2014) Treatment of unruptured intracranial aneurysms with the pipeline embolization device. *J Clin Neurosci*. 21(1):6-11.
- Murthy SB, Shah J, Mangat HS, Stieg P (2016) Treatment of Intracranial Aneurysms With Pipeline Embolization Device: Newer Applications and Technical Advances. *Czrr Treat Options Neurol* 18:16.
- Muskens IS, Senders JT, Dasenbrock HH, Smith TR, Broekman ML (2017) The Woven EndoBridge Device for Treatment of Intracranial Aneurysms: A Systematic Review. *World Neurosurg*. 98:809-817.
- O'Kelly CJ, Spears J, Chow M, Wong J, Boulton M, Weill A, Willinsky RA, Kelly M, Marotta TR (2013) Canadian experience with the pipeline embolization device for repair of unruptured aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol*. 34(2):381-7.
- Phan K, Huo YR, Jia F, Phan S, Rao PJ, Mobbs RJ, Mortimer AM (2016) Meta-analysis of stent-assisted coiling versus coiling-only for the treatment of intracranial aneurysms. *Journal of Clinical Neuroscience* 31:15-22.

Pierot L, Cognard C, Spelle L, Moret J (2012) Safety and Efficacy of Balloon Remodeling Technique during Endovascular Treatment of Intracranial Aneurysms: Critical Review of the Literature. *AJNR* 33:12-15.

Pierot L, Moret J, Turjman F, Herbreteau D, Raoult H, Barreaux X, Velasco S, Desal H, Januel AC, Courtheoux P, Gauvrit JY, Cognard C, Soize S, Molyneux A, Spelle L (2015) WEB Treatment of Intracranial Aneurysms: Feasibility, Complications, and 1-Month Safety Results with the WEB DL and WEB SL/SLS in the French Observatory. *AJNR AM J Neuroradiol.* 36(5):922-27.

Piotin M, Blanc R (2014) Balloons and stents in the endovascular treatment of cerebral aneurysms: vascular anatomy remodeled. *Front Neurol.* 5:41.

Ravindran K, Salem MM, Enriquez-Marulanda A, Alturki AY, Moore JM, Ogilvy CS (2018) Quantitative Assessment of In-Stent Stenosis After Pipeline Embolization Device Treatment of Intracranial Aneurysms: A Single-Institution Series and Systematic Review. *World Neurosurg.* pii: S1878-8750(18)32020-5.

Ricci DR, MD, Marotta TR, MD, Riina HA, MD, Wan M, BAsc², De Vries J, MD, PhD (2016) A training paradigm to enhance performance and safe use of an innovative neuroendovascular device. *Journal of Market Access & Health Policy* 4:33248 – <http://dx.doi.org/10.3402/jmahp.v4.33248>.

Shapiro M, Babb J, Becske T, Nelson PK (2008) Safety and efficacy of adjunctive balloon remodeling during endovascular treatment of intracranial aneurysms: a literature review. *AJNR Am J Neuroradiol.* 29(9):1777-81.

Sourour N-A, MD, Vande Perre S, MD, Di Maria F, MD, Papagiannaki C, MD, Pitsocchi S, MD, Bartolini B, MD, Degos V, MD, PhD, Carpentier A, MD, PhD, Chiras J, MD, Clarencon F, MD, PhD (2017) Medina® Embolization Device for the Treatment of Intracranial Aneurysms: Safety and Angiographic Effectiveness at 6 Months. *Neurosurgery* 00:1-8.

Spallek J, Frölich AM, Buhk J-H, Fiehler J, Krause D (2016) Comparing Technologies of Additive Manufacturing for the Development of Vascular Models. *Fraunhofer Direct Digital Manufacturing Conference 2016.*

Spetzger U, MD, Reul J, MD, Weis J, MD, Bertalanffy H, MD, Thron A, MD, Glisbach JM, MD (1996) Microsurgically produced bifurcation aneurysms in a rabbit model for endovascular coil embolization. *J Neurosurg* 85:488-495.

Sugiu K, Martin J-B, Jean B, Gailloud P, Mandai S, Rufenacht DA (2003) Artificial Cerebral Aneurysm Model for Medical Testing, Training, and Research. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 43, 69-73.

Suzuki Y, Fujitsuka M, Chaloupka JC (2005) Simulation of Endovascular Using Silicone Models: Imaging and Manipulation. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 45, 567-573.

Tau N, Sadeh-Gonik U, Auglagner G, Turjman F, Gory B, Armoiry X (2018) The Woven EndoBridge (WEB) for endovascular therapy of intracranial aneurysms: update of a systematic review with meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg.* 166:110-115.

Turk AS, Maia O, Candido Ferreira C, Freitas D, Mocco J, Hanel R (2016) Periprocedural safety of aneurysm embolization with the Medina Coil System: the early human experience. *J NeuroIntervent Surg* 8:168-172.

UCAS Japan Investigators, Morita A, Kirino T, Hashi K, Aoki N, Fukuhara S, Hashimoto N, Nakayama T, Sakai M, Teramoto A, Tominari S, Yoshimoto T (2012) The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort. *N Engl J Med.* 366(26):2474-82.

Ulfert C, Pfaff J, Schöneberger S, Bösel J, Herweh C, Pham M, Bendszus M, Möhlenbruch M (2018) The pCONus Device in Treatment of Wide-necked Aneurysms. Technical and Midterm Clinical and Angiographic Results. *Clin Neuroradiol.* 28(1):47-54.

Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J 3rd, Meissner I, Brown RD Jr, Piegras DG, Forbes GS, Thielen K, Nichols D, O'Fallon WM, Peacock J, Jaeger L, Kassell NF, Kongable-Beckman GL, Torner JC (2003) Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet.* 362(9378):103-10.

Yu SC, Kwok CK, Cheng PW, Chan KY, Lau SS, Lui WM, Leung KM, Lee R, Cheng HK, Cheung YL, Chan CM, Wong GK, Hui JW, Wong YC, Tan CB, Poon WL, Pang KY, Wong AK, Fung KH (2012) Intracranial aneurysms: midterm outcome of pipeline embolization device – a prospective study in 143 patients with 178 aneurysms. *Radiology.* 265(3):893-901.

Zhao B, Yin R, Lanzino G, Kallmes DF, Cloft HJ, Brinjikji W (2016) Endovascular Coiling of Wide-Neck and Wide-Neck Bifurcation Aneurysms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 37(9):1700-5.

9. Danksagung

Während der gesamten Zeit der Datenerhebung und -auswertung und auch während des Schreibprozesses hatte ich ein großartiges Team um mich, von dem ich viel Unterstützung erfahren habe.

Zuallererst möchte ich mich bei meinem Doktorvater, Prof. Dr. med. J. Fiehler, Leiter der Klinik für Neuroradiologische Diagnostik und Intervention am UKE, bedanken, der es mir ermöglicht hat in seiner Abteilung zu forschen und meine Dissertation zu schreiben. Seine wertvollen Ratschläge haben mir das Schreiben dieser Arbeit sehr erleichtert.

In diesem Rahmen möchte ich auch meinen Betreuern PD Dr. med. J.-H. Buhk und Dr. med. A. Frölich meinen besonderen Dank ausdrücken. Ich danke ihnen dafür, mich in ihre aktuelle Forschung integriert, in die Inhalte und den Ablauf im Labor eingeführt und während des gesamten Projekts begleitet zu haben. Die stetige Erreichbarkeit und das schnelle Beantworten jeder meiner Fragen haben eine enge Zusammenarbeit ermöglicht. Außerdem bedanke ich mich für die immer kritischen und zielführenden Anmerkungen in jeder Phase des Arbeitsprozesses sowie für die Hilfe mit der statistischen Auswertung. Die gute Zusammenarbeit hat meine Motivation immer aufrecht gehalten und mich dazu veranlasst stetig weiterzuarbeiten.

Außerdem möchte ich mich bei dem Hermann-Zeumer-Labor Team bedanken, dass sie ihren Arbeitsplatz mit mir geteilt haben.

Auch Gregory Hamel von Medtronic möchte ich meinen Dank aussprechen, der mein Ansprechpartner für Fragen bezüglich der getesteten Instrumente war.

Abschließen möchte ich meinen Eltern, Angela Hensel und Johannes Ruppel, und meinem Bruder, David Hensel, danken, die mir in jeder Lebenslage zur Seite stehen und mich immer unterstützen. Ich danke ihnen für das Verständnis und die Geduld, die sie während aller Höhen und Tiefen meines Arbeitsprozesses aufgebracht haben.

Auch meinen Freunden möchte ich danken, die mich immer mal wieder daran erinnern haben, mich neben der Arbeit auch um andere Lebensbereiche zu kümmern.

10. Lebenslauf entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

11. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: