

Aus der Klinik und Poliklinik für Neuroradiologie
des Radiologischen Zentrums
des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Direktor der Klinik
Prof. Dr. med. H. Zeumer

**Anwendungsorientierte Untersuchung und Erprobung der Materialien für
interventionell neuroradiologische Eingriffe**

DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg
vorgelegt von
ANJA WIEMER
aus Hamburg
2004

Angenommen von dem Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am: 12. April 2005

Veröffentlicht mit der Genehmigung des Fachbereichs
Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, die/der Vorsitzende/r: Prof. Dr. H. Zenner

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in: Prof. Dr. C. Nolte - Ernesting

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in: Dr. Ch. Büchel

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Fragestellung	6
2. Physiologische und pathophysiologische Grundlagen	8
2.1 Hämodynamische Grundlagen	8
2.1.1 Der Zusammenhang von Stromstärke, Druck und Strömungswiderstand	9
2.1.2 Strömungsgeschwindigkeit	9
2.1.3 Strömungsformen	9
2.1.4 Strömungswiderstand des Gehirns	10
2.1.5 Hirnperfusion	10
2.2 Erkrankungen des zerebralen Gefäßsystems	10
2.2.1 Die Stenose der Arteria carotis	10
2.2.2 Die Arteriovenöse Malformation – AVM	11
2.2.3 Hämodynamik in der AVM	12
2.2.4 Therapie der AVM	13
2.3 Dopplersonographie der hirnversorgenden Arterien	13
2.3.1 Der Doppler-Effekt	13
2.3.2 Transkranielle Dopplersonographie – TCD	14
2.3.3 Duplex-Sonographie	14
2.3.4 Dopplersonographische Parameter der Spektrumanalyse	15
2.3.5 Dopplersonographie einer Stenose	16
2.3.6 Dopplersonographie von AVM	17
2.4 Angiographie der Hirngefäße	18
2.4.1 Definition	18
2.4.2 Technik	18
2.4.3 Indikationen	18
2.4.4 Röntgentechnik	18
3. Material und Methode	20
3.1 Die intraluminale Dopplersonographie im Kreislaufmodell	20
3.1.1 Beschreibung des Doppler-Führungsdrahtes und der Geräte	20
3.1.2 Aufbau der Modelle	21
3.1.2.1 Lyse-Modell	21
3.1.2.2 Hämangiom-Modell	22

5.1.2.1 Das Kreislaufmodell	42
5.1.2.2 Die Messmethoden im Hämangiom-Modell	43
5.1.2.3 Die Embolisationsversuche im Hämangiom-Modell	44
5.2 Die klinische Anwendbarkeit des FloWire™ in der Interventionellen Neuroradiologie	45
5.3 Die P-max-Versuche	46
5.3.1 Die Embolisatinjektionen	46
5.3.2 Die Berstungsversuche	46
5.4 Schlussfolgerung	47
6. Zusammenfassung	49
7. Literaturverzeichnis	50
8. Herstellerverzeichnis	57
9. Curriculum vitae	58
10. Danksagungen	59

1. Einleitung und Fragestellung

In dem Zeitraum von 1995 bis 2001 sind zahlreiche zum Teil CE-zugelassene (CE=Conformité Européenne) Mikrokatheter und Mikro-Führungsdrähte auf den Markt gekommen, deren Einsatzbereich in der Interventionellen Neuroradiologie unter den spezifischen Bedingungen im Labormodell überprüft werden musste. Dies ist erforderlich, weil die verwendeten Verfahren nicht ausnahmslos standardisiert und auch nicht standardisierbar sind, da individuelle vaskuläre Erkrankungen in einzelnen Fällen individuelle Therapieansätze erfordern. Dies bezieht sowohl differenzierte Mikrokatheter, Mikro-Führungsdrähte als auch unterschiedliche Embolisationsmaterialien mit ein, deren gegenseitige Kompatibilität und Eignung für den spezifischen Einsatz zu beweisen war. In diesem Kontext kann nur eingeschränkt auf Daten der jeweiligen Herstellerfirmen zugegriffen werden, die zudem unter praxisfernen Laborbedingungen zustande kommen, so dass die durchgeführten ergänzenden Tests erforderlich wurden. Steuerbare koaxiale Mikrokathetersysteme finden in der Interventionellen Neuroradiologie Einsatz bei der prätherapeutischen superselektiven, somit überlagerungsfreien Darstellung der jeweiligen Läsionsmorphologie und endovaskulären Therapie.

Hier sind grundsätzlich okkludierende von rekanalisierenden Verfahren zu differenzieren. Zur Okklusion (Embolisation) von Blutgefäßen einer Gefäßfehlbildung oder eines hypervaskularisierten Tumors werden verschiedene flüssige, feste und partikuläre Materialien eingesetzt. Eine Gefäßrekanalisation kann medikamentös (Fibrinolytikum) oder mechanisch (Dilatation) erfolgen; gelegentlich werden beide Verfahren kombiniert. Die Verwendung eines Mikro-Führungsdrahtes zur intraluminalen dopplersonographischen Therapiekontrolle hat sich bereits in der Interventionellen Kardiologie bewährt, so dass Erfahrungen, die zum Teil auf die neuroradiologischen Belange übertragbar sind, vorlagen.

Gegenstand der Untersuchungen ist die Überprüfung des Mikro-Führungsdraht-, Katheter- und Embolisatverhaltens unter den realitätsnahen Bedingungen im Kreislaufmodell.

Es ergibt sich hieraus die Fragestellung, inwieweit das spezifische Materialverhalten sowohl des Katheter- und Sondenmaterials als auch des Embolisates und künstlich hergestellter Blutthromben im Labormodell reproduzierbar erfasst und auf die Bedingungen am Patienten übertragen werden kann. Im Vordergrund der Untersuchungen steht die Frage nach dem Embolisatverhalten in einem

Angiommodell. Hier ist sowohl der Einfluss der Blutflussgeschwindigkeit und Gefäßquerschnitte im Modellnidus als auch der unterschiedlicher Zubereitungen und Dosierungen des Embolisates auf den Ort und Zeitpunkt des simulierten Gefäßverschlusses von großer Bedeutung, da ein zu proximaler oder distaler Verschluss einer Gefäßfehlbildung fatale klinische Folgen haben kann. Abhängig von der individuell einzustellenden Viskosität des Embolisates (high flow - oder low flow – Läsion) muss das verwendete Mikrokathetermaterial auf seine Druckkompatibilität und –stabilität hin getestet werden, da während der Embolisation hohe Drucke entstehen können, die unter Umständen die Materialsicherheit gefährden könnten.

Ferner wird das Verhalten eines hinsichtlich Volumen, Form und Alter definierten Thrombus bei der Einschwemmung in das Kreislaufmodell abhängig von Blutfluss und Gefäßanatomie untersucht. In diesem Zusammenhang ist die Frage von großer Bedeutung, inwieweit ein System zum intravasalen Dopplermonitoring in der Lage ist, die Dynamik der fibrinolytischen Rekanalisation und auch einer Embolisation zu dokumentieren.

2. Physiologische und pathophysiologische Grundlagen

2.1 Hämodynamische Grundlagen

2.1.1 Der Zusammenhang von Stromstärke, Druck und Strömungswiderstand

Zwei Faktoren bestimmen die Stromstärke durch ein Blutgefäß:

1. Die Druckdifferenz am Anfang und Ende des jeweiligen Blutgefäßes als treibende Kraft.
2. Der Strömungswiderstand (Gefäßwiderstand), welcher dieser Kraft entgegenwirkt.

Die Stromstärke (i) benennt das pro Zeiteinheit durch ein Gefäß fließende Blutvolumen (ml/sec, ml/min, l/min). Sie ist direkt proportional der Druckdifferenz (ΔP) am Anfang und Ende des durchströmten Gefäßes und umgekehrt proportional des Strömungswiderstandes (R).

Diese Zusammenhänge werden durch ein dem Ohmschen Gesetz aus der Elektrizitätslehre angelehntes Gesetz deutlich:

$$I = \Delta P / R$$

Da die Gleichung jedoch keine pulsatilen Druckänderungen berücksichtigt, gilt sie für den Blutkreislauf nur im zeitlichen Mittel; mit anderen Worten, ΔP errechnet sich aus der Differenz des mittleren arteriellen und mittleren venösen Blutdruckes eines Gefäßgebietes.

Der Arzt Poiseulle postulierte 1841 ein Gesetz, welchem die Stromstärke - allerdings nur in starren Röhren - gehorcht, welches von Hagen 1866 näher begründet wurde (Lübbbers 1972). Des weiteren gilt dieses Gesetz nur unter den Voraussetzungen einer Flüssigkeit mit konstanter Viskosität und stationärer, laminarer Strömung. Nach diesem Gesetz wird die Stromstärke neben der Druckdifferenz auch noch von der Viskosität des Mediums und den Abmessungen der Röhre (Länge, Radius) bestimmt.

Das Gesetz besagt, dass der Strömungswiderstand direkt proportional der Viskosität sowie der Gefäßlänge und umgekehrt proportional der vierten Potenz des

Gefäßradius ist. Kleine Radiusänderungen ziehen deshalb große Änderungen des Widerstandes und bei konstanter Druckdifferenz ebenfalls große Änderungen der Stromstärke nach sich (Reutern/Büdingen, 1993).

2.1.2 Strömungsgeschwindigkeit

In Anlehnung an das Gesetz von Hagen-Poiseuille sind die Druckdifferenz und der Gefäßradius Faktoren, welche auch die Strömungsgeschwindigkeit beeinflussen. Die Halbierung des Gefäßradius führt bei konstanter Stromstärke zu einer Vervierfachung der Strömungsgeschwindigkeit. Des weiteren ist eine Reduktion der Viskosität, bezogen auf das Gefäßsystem, des Hämatokrits, für die Erhöhung der Strömungsgeschwindigkeit von großer Bedeutung.

Das Kontinuitätsprinzip besagt, dass bei konstanter Stromstärke die Strömungsgeschwindigkeit an Orten mit großem Gefäßradius kleiner ist, als an Orten mit kleinem Radius (beispielsweise Stenose) (Reutern/Büdingen, 1993). Diese Gesetzmäßigkeit wird durch den Bernuolli-Effekt beschrieben.

Der Druckabfall im Bereich von Stenosen verursacht eine Zunahme der Strömungsgeschwindigkeit in Abhängigkeit vom Grad der Stenose durch Konvektionsbeschleunigung (Spencer 1987). Die Fließgeschwindigkeit ist am Eingang der Stenose am größten.

2.1.3 Strömungsformen

Durch ein Gefäß mit glatten Gefäßwänden fließt Blut in Stromlinien, genauer - in zylindrischen Schichten, deren Abstand zur Gefäßwand konstant bleibt. Diese Strömungsform bezeichnet man als laminare Strömung. Es ergibt sich ein parabolisches Strömungsprofil. Bedingt durch die Konvektionsbeschleunigung findet sich am Eingang einer Stenose ein flaches Strömungsprofil (Spencer 1987, Kern 1994). Regellose Verwirbelungen, welche beispielsweise an Gefäßgabelungen oder distal von arteriosklerotischen Plaques auftreten, werden als gestörte Strömung bezeichnet.

Bei starker Zunahme der Strömungsgeschwindigkeit oder nach einem plötzlichen Kalibersprung des Gefäßes (poststenotisch) kann turbulente Strömung auftreten. In

diesem Fall fließt das Blut unregelmäßig in axialer und lateraler Richtung mit Wirbelbildung. Dieses Phänomen bedingt einen wesentlich höheren Strömungswiderstand als laminare Strömung. Turbulenzen treten physiologisch nur in großen Gefäßen, beispielsweise in der Aorta ascendens nach der Aortenklappe auf. In den intrakraniellen Gefäßen ist nicht mit Turbulenzen zu rechnen.

2.1.4 Strömungswiderstand des Gehirns

Der Gesamtströmungswiderstand des Gehirns entspricht dem peripheren Widerstand der vorwiegend hirnversorgenden Arteria carotis interna.

Mit 1,5-2mmHg/100g/min ist dieser um ein vielfaches niedriger als derjenige der Arteria carotis externa (Haut- und Muskelversorgung). Hier beträgt der Widerstand 30mmHg/100g/min (Lübbers 1972).

2.1.5 Hirnperfusion

Die Hirnperfusion beträgt 50-55ml/100g/min bei einem arteriellen pCO₂ von circa 40 mmHg. Bei einem mittleren Gehirngewicht von 1400-1500g ergibt dies eine zerebrale Gesamtdurchblutung von 750ml/min (Lübbers 1972).

2.2 Erkrankungen des zerebralen Gefäßsystems

2.2.1 Die Stenose der Arteria carotis

Eine Stenose ist definiert als eine kurzstreckige Verengung eines sonst normalen Durchmessers eines Flusskanals (Spencer 1987).

Chiari und Hunt brachten am Anfang des zwanzigsten Jahrhunderts (1904 und 1914) erstmals die Arteriosklerose der Arteria carotis mit pathologischen Ereignissen im Gehirn in Verbindung. Erst circa fünfzig Jahre später manifestierte sich diese Theorie nicht zuletzt durch die Chirurgische Gesellschaft, die feststellte,

dass sich arteriosklerotische Plaques im Bereich der Bifurkation der Arteria carotis entfernen ließen (Grant/White, 1988).

Die Arteriosklerose der Arteria carotis kann zwei Konsequenzen nach sich ziehen:

1. Embolisation der arteriosklerotischen Plaques in das Gefäßsystem des Gehirns

mit

2. möglicherweise daraus resultierender Abnahme der Hirndurchblutung und zerebraler Ischämie.

2.2.2 Die Arteriovenöse Malformation - AVM

Arteriovenöse Malformationen (= AVM, Hämangiom) sind kongenitale Fehlbildungstumoren aufgrund mangelnder Differenzierung des embryonalen Gefäßplexus (Richling 2000). Man unterscheidet nach ihrer Gefäßart kapilläre, venöse und arteriovenöse Hämangiome, von denen das letztgenannte die größte klinische Bedeutung hat. Es stellt ein Gefäßkonglomerat (Nidus) aus arteriovenösen Kurzschlüssen (Shunts) dar. Seinen Zufluss erhält das Hämangiom über erweiterte Arterien (Feeder), welche über ein oder mehrere Zentralgefäße in den Gefäßnidus münden und in die ebenfalls erweiterten Venen drainieren. Den Nidus kennzeichnen Wandunregelmäßigkeiten, Gefäßerweiterungen sowie -stenosen, thrombosierte Anteile mit Kalkeinlagerungen und Fibrosen (Poeck/Hacke 1998).

In 90% der Fälle sind Hämangiome an der Hemisphärenoberfläche lokalisiert. Die Gefäßversorgung erfolgt in der Mehrzahl der Fälle aus der Arteria cerebri media.

Die Einteilung der AVM (Spetzler-Score) erfolgt nach Art der venösen Drainage, Größe und Lage zu wichtigen benachbarten Hirnarealen (Spetzler 1986).

In 2-3% aller Fälle rupturiert ein Gefäß, was ein intrazerebrales Hämatom mit subarachnoidaler Einblutung nach sich zieht. Die Mortalität eines solchen Ereignisses liegt bei 10%, das Risiko eines persistierenden neurologischen Defizites nach jeder Blutung bei 50%. Nach stattgehabter erstmaliger Blutung erhöht sich das Risiko einer weiteren, falls keine Therapie erfolgt, pro Jahr um die Hälfte. Kleinere Hämangiome neigen eher zu Blutungen.

Epileptische Anfälle, zum Teil einhergehend mit postparoxysmaler Parese treten auf, da das perihämangiöse Hirngewebe häufig atrophisch und durch lokale Ischämie oder okkulte Blutungen verändert ist.

In sehr seltenen Fällen kommt es zu einem Spontanverschluss einer AVM. Die ausgeprägten Gefäßverwindungen einhergehend mit Shunts im Nidus stören den Blutfluss und begünstigen das Auftreten von Embolien und Thrombosen (Krapf 2001).

Zu ischämischen Insulten kommt es durch den arteriovenösen Kurzschluss. Dieser Shunt führt zum Steal-Phänomen: dem umliegenden Gewebe wird Blut entzogen, der zerebrale Perfusionsdruck sinkt herab, woraus eine Hypoxie entsteht (Spetzler/Zabramski 1988, Masuhr/Neumann, 1992).

2.2.3 Hämodynamik in der AVM

Der pathologische Kurzschluss zwischen Arterie und Vene bedingt eine Verminderung des Strömungswiderstandes einhergehend mit einem erhöhten Blutfluss und erhöhter Strömungsgeschwindigkeit. Der Perfusionsdruck des Nidus und der proximalen Gefäße ist, bedingt durch den niedrigen Gefäßwiderstand, im allgemeinen niedriger als der normaler Hirnarterien. In Abhängigkeit von Strömungsgeschwindigkeit und Größe einer AVM kann dort der intravaskuläre unter den systemischen arteriellen Druck bis auf 40-80 mmHg sinken (Spetzler/Zabramski 1988). In der Umgebung arteriovenöser Missbildungen ist die Autoregulation der Hirndurchblutung sowie die CO₂-Antwort gestört, was in eine Hypoperfusion münden kann.

Die Zunahme der Strömungsgeschwindigkeit mit konsekutiver Erweiterung des Gefäßlumens führt zu gestörter (turbulenter) Strömung, welche in ihrem Auftreten durch physiologische Gefäßaufweitungen und -krümmungen zusätzlich gefördert wird. Das arterielle Blut wird in das venöse System unter Umgehung des Kapillarnetzes umgeleitet. Es kommt zu einer Arterialisierung der venösen Strömung, welche dadurch pulsatil wird (Reutern/Büdingen 1993).

Die erhöhte Blutungsneigung bei kleineren Hämangiomen wird in einem, im Vergleich zu größeren arteriovenösen Missbildungen, höheren intravasalen Druck bei insuffizienter Drainage durch eine noch nicht dilatierte Vene erklärt (Diehl 1994).

2.2.4 Therapie der AVM

Zum einen besteht die Möglichkeit, ein Hämangiom mikrochirurgisch zu extirpieren. Des weiteren kann die Arteriovenöse Malformation neuroradiologisch transvaskulär embolisiert werden. Die dritte Möglichkeit liegt in der stereotaktischen Bestrahlung des Hämangioms, insbesondere von AVM, die klein und chirurgisch schlecht zugänglich sind (Duffner 2000, Richling 2000). Die Wahl des Verfahrens hängt von dem bereits erwähnten präoperativ erhobenen Spetzler-Score ab, nach welchem auch das perioperative Risiko abgeschätzt werden kann (Hamilton 1994). Schwierig ist insbesondere die Behandlung von großen high-flow AVM. Die chronische perihämangiöse Ischämie resultiert in einer Gefäßdilataion des Areal. Bei kompletter chirurgischer Extirpation einer solchen AVM ist eine Kompensation dieser abrupten Änderung der Druckverhältnisse meist nicht möglich. Die Gefahr eines lokalen Hirnödems und einer Blutung besteht. Dieses klinische Bild wird „normal perfusion pressure breakthrough“ (NPPB) genannt (Spetzler 1978).

Das beste Verfahren scheint die Kombination der Methoden zu sein, vornehmlich die präoperative Embolisation mit darauffolgender mikrochirurgischer Entfernung. Je nach Größe der AVM sollte die Verkleinerung derselben schrittweise erfolgen. Durch die Kombination kann das intra- und postoperative Blutungsrisiko (NPPB) gesenkt werden (Spetzler 1987; 1988, Grzyska 1993, Westphal 1994, Hongo 2000). Auch bei stereotaktischer Bestrahlung kann es zum Auftreten eines ausgeprägten perifokalen Ödems, welches typischerweise fünf bis zwanzig Monate nach Bestrahlung auftritt, kommen. Je nach Lage des Ödems zeigen sich neurologische Defizite mit unterschiedlicher Ausprägung. Über die Kombination aller drei Therapiemöglichkeiten liegt bisher wenig Erfahrung vor (Duffner 2000).

2.3 Dopplersonographie der hirnversorgenden Arterien

2.3.1 Der Doppler-Effekt

Der Doppler-Effekt wurde erstmals von dem österreichischen Physiker Christian Johann Doppler (1803-1853) beschrieben.

Bei einer Wellenbewegung erscheint bei Annäherung zwischen Quelle und Empfänger die Frequenz am Beobachtungsort erhöht oder erniedrigt (Hellenthal 1997). Die Änderung der Frequenz ist abhängig von der Geschwindigkeit der Quelle - wenn die Quelle sich nicht bewegt, von der Geschwindigkeit des Empfängers (Donohue/Kern 1995).

Auf diesem Prinzip beruht die Messung der Blutflussgeschwindigkeit, um daraus Rückschlüsse auf die Stromstärke, den Strömungswiderstand und die Organdurchblutung zu ziehen.

2.3.2 Transkranielle Dopplersonographie - TCD

Mittels der TCD können die Strömungssignale der extrakraniellen sowie der großen intrakraniellen Hirnbasisarterien erfasst werden. Wichtig ist der Seitenvergleich der Strömungssignale (Masuhr/Neumann, 1992). Als akustische Fenster dienen hierbei die Temporalschuppe, die Orbita und das Foramen magnum occipitale. Eine der Schwierigkeiten dieses Verfahrens liegt in der Erfassung der Signale durch die Schädeldecke hindurch. 1994 verglich Rorick in einer Studie die Korrelation der transkraniellen Dopplersonographie mit angiographischer intrazerebraler Gefäßdarstellung bei 65 Patienten. Bei 17 dieser untersuchten Personen war es unmöglich, mittels der TCD ein akustisches Signal der Arteria cerebri media durch das Os. temporale zu erhalten. Außerdem konnte der Ursprung der Arteria vertebralis, dem loco typico von Gefäßverschlüssen (Zwiebel 1992), in vielen Fällen nicht verlässlich dargestellt werden. Die Untersuchungsergebnisse hängen zudem noch von der Erfahrung des Untersuchers ab.

Eine kritische Stenose liegt ab einer diastolischen Spitzengeschwindigkeit von 140cm/sec vor, eine chirurgisch signifikante Stenose bei einer systolischen Spitzengeschwindigkeit ab 215cm/sec (Taylor 1992).

2.3.3 Duplex-Sonographie

Zur Diagnostik wird meist die Duplex-Sonographie angewandt. Hierbei handelt es sich um eine Kombination konventioneller zweidimensionaler B-mode Sonographie zur Lokalisierung, Darstellung der Größe und Morphologie von Plaques mit der

Doppler-Sonographie zur Messung der Blutflussgeschwindigkeit, um Rückschlüsse auf Stenosen zu erhalten und die hämodynamischen Verhältnisse auszuwerten (Zwiebel 1992).

2.3.4 Dopplersonographische Parameter der Spektrumanalyse

Das Spektrum der Dopplerfrequenzen entspricht dem Spektrum aller im untersuchten Gefäßabschnitt gleichzeitig untersuchten Gefäßabschnitte. Die Maximalfrequenz (Hüllkurve) und die Bandbreite des Spektrums sind die beiden wichtigsten quantifizierbaren Parameter der Dopplerspektren.

Es besteht eine reziproke Beziehung zwischen Querschnittsfläche und mittlerer Strömungsgeschwindigkeit. Aufgrund dieser Tatsache gibt die gemessene Maximalfrequenz Auskunft über den Stenosegrad und es lassen sich Seitendifferenzen quantifizieren. Sie ist ein Maß für die maximale Strömungsgeschwindigkeit in einer Stenose.

Die Bandbreite des Spektrums entspricht der Verteilung der Strömungsgeschwindigkeiten im untersuchten Gefäßsegment in definierten Zeitabschnitten. Durch Ablösungszonen und Verwirbelungen infolge poststenotischer Aufweitungen, Gefäßgabelungen oder -krümmungen verbreitert sich das Frequenzspektrum. Das arithmetische Mittel der Frequenzen ist jedoch wenig aussagekräftig, da das Bild des Frequenzdichtespektrums nicht symmetrisch ist - im Normalfall rechts-schräg, im Falle einer höhergradigen Stenose links-schräg. Berechnungen des Spektrums beziehen sich entweder auf die gewichtete mittlere Frequenz (mean frequency) oder auf die Frequenz mit der größten Amplitude (Modalfrequenz, mode frequency). Die quantitative Beurteilung der Bandbreite ist aus diesem Grunde problematisch, da es vom Analyseverfahren abhängig ist (Reutern/Büdingen, 1993).

Wie schon unter 2.1.4 gesagt, herrscht in den intrakraniellen Gefäßen, wie auch in denen der Leber und der Nieren, ein niedriger Gefäßwiderstand. Aus dieser Tatsache resultiert ein spezifisches Erscheinungsbild des Doppler-Spektrums. Das Spektrum dieser Gefäße folgt einem diphasischem Verlauf. In der Systole steigt die Kurve relativ langsam an und fällt in der Diastole allmählich ab. Das Doppler-Spektrum erreicht niemals die Nulllinie, da auch während der Diastole ein Fluss herrscht. Die Fläche unterhalb der Kurve, auch systolisches Fenster genannt, sollte

gleichmäßig klar sein, da sich bei laminarem Fluss alle Erythrozyten mit der gleichen Geschwindigkeit fortbewegen.

Das Doppler-Spektrum der Gefäße mit hohem Widerstand, beispielsweise das der Aorta, der Arteria subclavia, der Ilio-Femoral-Gefäße und der Arteria carotis externa, gestaltet sich komplexer. Während der Systole steigt die Kurve steil an und fällt mit dem Ende der Kontraktion ebenso steil wieder ab. Sie sinkt sogar unter den Nullpunkt, da es in dieser Phase zu einer kurzen Flussumkehr kommt. Im weiteren Verlauf der Diastole herrscht kein Fluss, die Kurve bewegt sich auf der Nulllinie (Grant/White, 1988).

2.3.5 Dopplersonographie einer Stenose

Die dopplersonographische Untersuchung ergibt direkte und indirekte Hinweise auf eine Obstruktion - letztere jedoch nur bei hochgradiger Lumeneinengung.

Spencer und Reid stellten 1979 die Beziehung zwischen Strömungsgeschwindigkeit und Stromstärke bei verschiedenen Stenosegraden dar. Demnach steigt bei mittleren Stenosegraden die Strömungsgeschwindigkeit im Stenosebereich an und liegt deutlich oberhalb der proximal und distal der Stenose gemessenen Strömungsgeschwindigkeit. Bei deutlicher Reduktion der Stromstärke kommt es jedoch im Rahmen einer höchstgradigen Stenose poststenotisch zu einer Abnahme der Strömungsgeschwindigkeit und des Druckes (kritischer Bereich, 80% Stenose). Zusätzlich treten Verwirbelungen auf.

Bei gestörter Strömung zeigen sich bestimmte Veränderungen der Spektren. So wird das systolische Fenster je nach Schweregrad der Störung aufgrund zusätzlicher niederfrequenter Anteile ausgefüllt. Das Amplitudenmaximum verschiebt sich mit Zunahme der Störung immer weiter in den niederfrequenten Bereich. Bei Wirbelbildungen können inverse Signale - zunächst nur in der Systole, bei Zunahme der Störung jedoch auch in der Diastole - auftreten. Wandschwingungen bedingen wahrscheinlich in der Systole um die Nulllinie angeordnete intensitätsreiche Frequenzen (systolische Spindeln). Sie werden als ein Zeichen für eine hochgradige Stenose gewertet. Im Falle von Hirnarterienspasmen beobachtet man spiegelbildlich angeordnete Bänder im mittel- und niederfrequenten Bereich, auch „musical murmurs“ genannt.

Konturosillationen, im Bereich der Systole angeordnete Spitzen, treten sowohl bei leichten als auch schweren Störungen auf.

Aus dem Spektrum lässt sich jedoch nicht konsekutiv die Graduierung der Stenose ableiten. Das jeweils auftretende Frequenzspektrum ist nicht nur von der Ausprägung der Stenose, sondern auch von der Konfiguration derselben abhängig (Reutern/Büdingen, 1993).

2.3.6 Dopplersonographie von AVM

Die Zunahme der Fließgeschwindigkeit sowie die Gefäßdilatation führen zu einer gestörten Strömung. Der niedrige Gefäßwiderstand verändert die Pulsatilität derselben. Der Widerstandsindex sinkt in den angiomversorgenden Arterien. Aufgrund der Arterialisierung und Pulsatilität der venösen Strömung können sie in der Dopplersonographie schwer von arterieller Strömung zu unterscheiden sein. Bei ausgeprägtem Steal-Effekt kann es zu einer verminderten orthograden Strömung bis hin zur Strömungsumkehr in bestimmten Gefäßen kommen.

Mittels der Dopplersonographie als alleinige diagnostische Methode kann nur bei einem ausgeprägten arteriovenösen Shunt eine Verdachtsdiagnose gestellt werden. Peripher gelegene AVM mit kleinem Shuntvolumen können dem Nachweis entgehen (Baumgartner 1995).

Artdiagnose, Lagebestimmung und Messung der Ausdehnung - mit daraus resultierender Therapieplanung - erfordern aus diesem Grunde eine angiographische Untersuchung. Die Bedeutung der dopplersonographischen Untersuchungen liegt vornehmlich in der Verlaufsbeobachtung und Therapiekontrolle (Reutern/Büdingen, 1993).

2.4 Angiographie der Hirngefäße

2.4.1 Definition

Bei der zerebralen Angiographie handelt es sich um eine Kontrastmitteldarstellung extra- und intrakranieller Hirngefäße, welche zum Nachweis von Gefäßveränderungen und raumfordernden Prozessen mittels Kathetertechnik durchgeführt wird.

2.4.2 Technik

Nach Punktion einer Arterie, meistens der Arteria femoralis, werden unter Injektion eines Kontrastmittels und Röntgendurchleuchtung Katheter über den Aortenbogen und die extrazerebralen in die intrazerebral verlaufenden Hirnarterien vorgeschoben.

2.4.3 Indikationen

Die Katheterangiographie ist der diagnostische Goldstandard (Baumgartner 1995) zum Nachweis von intrazerebralen Gefäßmissbildungen, wie Aneurysmen und AVM. Sie dient jedoch auch dem Nachweis von intrazerebralen Gefäßverschlüssen und der Kontrolle therapeutischer Maßnahmen in der Interventionellen Neuroradiologie

2.5.4 Röntgentechnik

In der Interventionellen Neuroradiologie werden die Angiographien meistens mit Hilfe der Digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) durchgeführt. Das Prinzip dieser Röntgenuntersuchung ist es, zunächst eine Maske (Leeraufnahme) anzufertigen und zu speichern. Dieses Bild wird von den nun folgenden Füllungsaufnahmen kontinuierlich subtrahiert. Als Bildinformation erhält man die kontrastreiche Gefäßdarstellung, während alle „störenden“ Bildanteile, wie Knochenstrukturen und

Weichteile, verschwinden. Eine weitere Kontrastierung erfolgt durch digitale Aufarbeitung des Bildes.

Die Röntgeneinheit entspricht der einer Bildverstärkereinheit. Die Röntgenaufnahmen erfolgen im allgemeinen durch ein Biplanstativ. Zu der Röntgeneinheit gehören zwei multidirektional bewegliche C-Bögen, was die Durchleuchtung im Zweiebenenbetrieb ermöglicht. Für den Erhalt möglichst kontrastreicher und damit aussagekräftiger Bilder ist eine hohe räumliche Auflösung (Matrix) mit großer Speichertiefe (Grauabstufung) wichtig. Der Kinobetrieb (die Abfilmung der Röntgenaufnahmen vom Bildverstärkerausgangsschirm) gibt die Möglichkeit zur Wiedergabe schnell bewegter Objekte. Bei interventionellen Maßnahmen entstehen hohe Durchleuchtungszeiten. Eine Reduktion der Strahlenbelastung für den Patienten und das Personal ist aus diesem Grund sehr wichtig. Im Gegensatz zu der kontinuierlichen Durchleuchtung werden die Röntgenaufnahmen im gepulsten Durchleuchtungsbetrieb (= n Bilder/sec) durchgeführt. Dadurch wird die Gesamtdurchleuchtungszeit gesenkt (Siemens AG, Produktbeschreibung der Geräte Neurostar, Digitron, Polytron).

3. Material und Methode

3.1 Die intraluminale Dopplersonographie im Kreislaufmodell

3.1.1 Beschreibung des Doppler-Führungsdrahtes und der Geräte

Bei dem Doppler-Führungsdraht, FloWire™, handelt es sich um einen Führungsdraht der Firma Cardiometrics. Das distale Ende des insgesamt 175 cm langen Drahtes ist durch seine spiralgige Aufdrehung flexibel und steuerbar. Verbessert wird die Steuerbarkeit durch die „J-Form“ der Drahtspitze. Sein Durchmesser beträgt 0,014inch (= 0,36mm). In der Spitze dieses Führungsdrahtes ist ein Transducer, welcher Doppler-Ultraschallsignale mit einer Frequenz von 15Mhz aussendet, integriert. Durch den weiten Winkel des Signals von 28° wird die Abhängigkeit der Qualität des Empfangssignals von der Position des Drahtes im Gefäß minimiert. Außerdem ermöglicht dieser Öffnungswinkel ein großes Messvolumen für Geschwindigkeitsmessungen auch in mittleren und kleineren Arterien. Dieses Doppler-Messvolumen liegt elektronisch gesteuert circa 10 Durchmesser-Einheiten vor der Drahtspitze, entsprechend 5mm, um Messungen durch Verwirbelungen des Blutflusses um die Drahtspitze herum nicht zu stören. Es sind Messungen in (anterograd) und entgegen (retrograd) der Flussrichtung möglich (Produktbeschreibung der Fa. AD. Krauth).

Die Signale werden mittels eines Gerätes FloMap™ der Firma Cardiometrics auf einem Display zu Echtzeit-Spektral-Skalen verarbeitet. Dieses Gerät ist zusätzlich mit einem VHS-Videorekorder sowie einem Videodrucker ausgestattet.

Zum Betreiben des Kreislaufmodells wurde das Hämofiltrationsgerät NFG05 der Firma Dialyse-Technik verwendet. Der Druckmessung im System diente ein Monitorgerät der Firma Marquette Hellige.

Ein Blutwärmegerät der Firma Fenwal erwärmte die im Kreislaufmodell zirkulierende Flüssigkeit. Die zum Bau der Modelle verwendeten Silikonschläuche der Firma Meddev-Germany GmbH hatten einen Innendurchmesser von 0,6cm und einen Außendurchmesser von 1cm. Die kontinuierliche Applikation des Fibrinolytikums zur

Thrombolyse in das System erfolgte mittels eines Perfusors der Firma Braun-Melsungen.

3.1.2 Aufbau der Modelle

Im folgenden wird der Aufbau der beiden Kreislaufmodelle, in welchen die Untersuchungen mit dem Doppler-Führungsdraht stattfanden, beschrieben.

3.1.2.1 Das Lyse-Modell

Das Modell bestand zum einen aus einem Kreisteil, in welches die Rollenpumpe (RP), das Blutwärmegerät und die Schleuse zur Insertion der Katheter, des Führungsdrahtes und zum Einschwemmen der Thromben integriert waren. Zwischen das Blutwärmegerät sowie die RP war ein Reservoirbeutel geschaltet, über den das System mit der Durchströmungsflüssigkeit gespeist wurde.

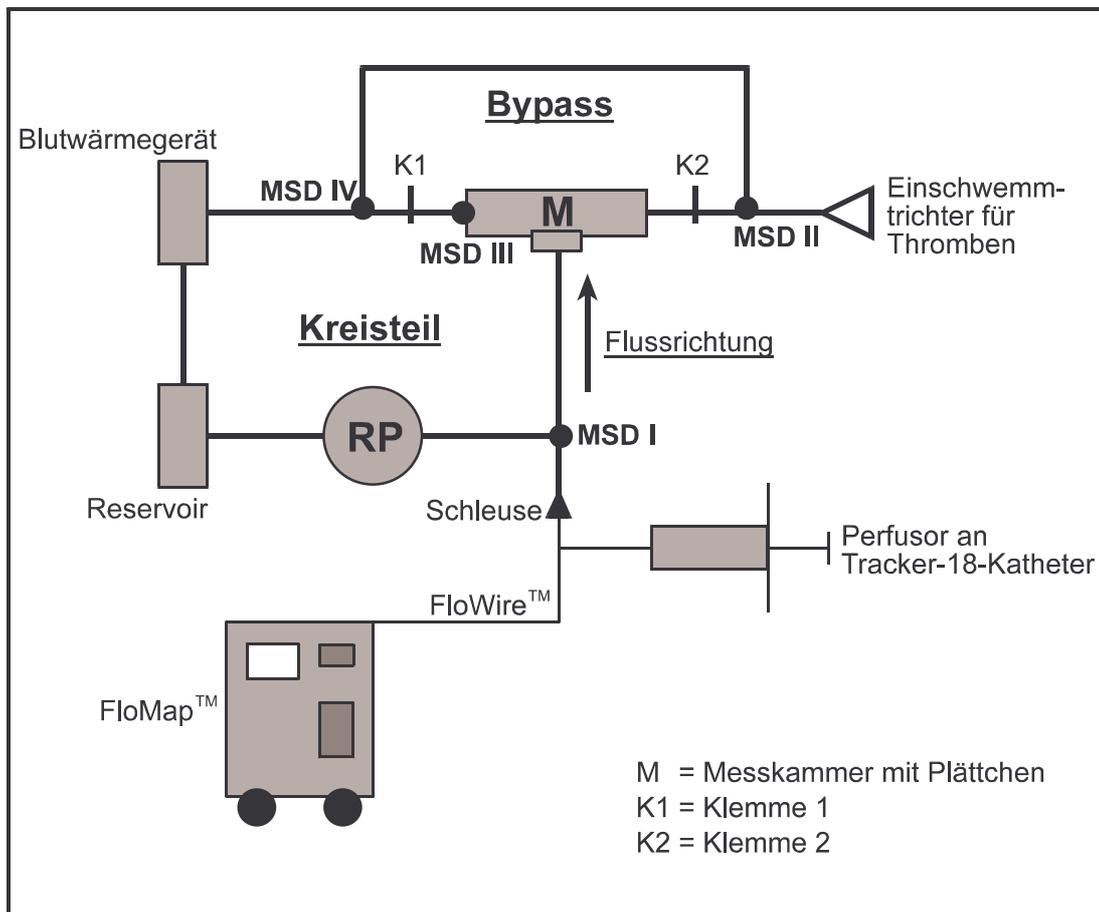
Zum anderen bestand das Modell aus einem Bypass, der mit dem Kreisteil über eine T-förmige Messkammer in Verbindung stand. Diese hatte einen, den basalen Hirnarterien entsprechenden, Innendurchmesser von 3mm.

In die Messkammer war ein Plättchen an ihrem in Flussrichtung distalen Ende eingebaut. Entsprechend einem Gefäßverschluss von 73%, war es mit einem konisch zulaufenden zentralen Bohrloch von 0.8mm versehen.

Der MSD (= mittlerer systemischer Druck) wurde an vier Punkten des Modells gemessen:

- I: Schleuse im Kreisteil
- II: Schleuse zur Thrombeneinschwemmung
- III: In der Messkammer, direkt proximal des Plättchens
- IV: Wiedereintrittsstelle des Bypass in das Kreisteil

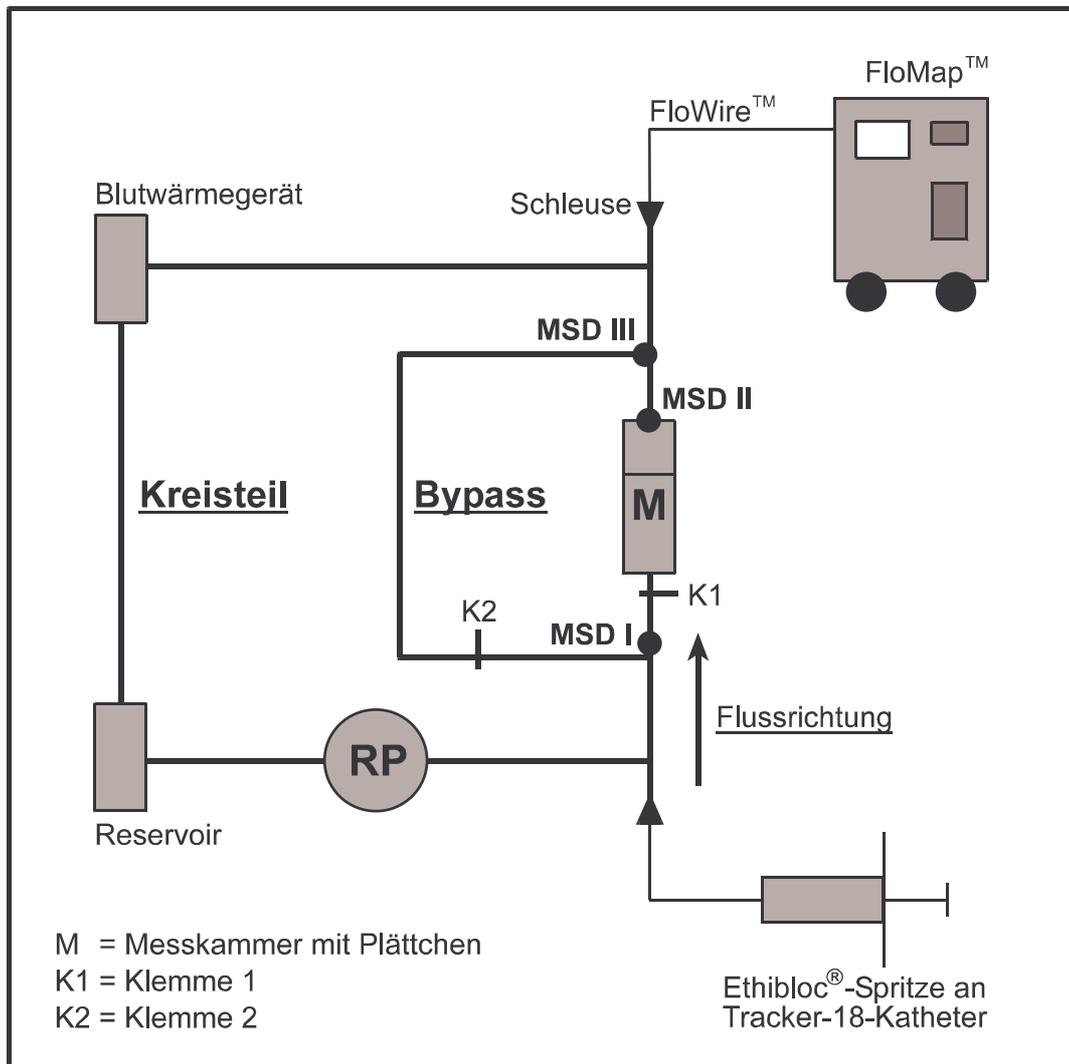
Abb. 3.1.1 Aufbau des Lyse-Modells



3.1.2.2 Hämangiom-Modell

Auch dieses Modell bestand aus einem Kreisteil mit Bypass, integrierter Rollenpumpe, Blutwärmegerät und, im Unterschied zum oben beschriebenen Lyse-Modell, einer zylindrischen Messkammer mit jedoch gleichem Innendurchmesser. In ihre Mitte war ebenfalls der Einbau von Plättchen mit einem konisch zulaufenden zentralen Bohrloch (Lochgrößen: 1,8-2,8mm) möglich. Zum Einführen der Embolisations-Katheter und des Doppler-Führungsdrahtes in das Kreisteil dienten zwei Schleusen (I/II). Auch dieses Modell wurde durch einen zwischen Blutwärmegerät und Rollenpumpe geschalteten Reservoirbeutel mit der Durchströmungsflüssigkeit gespeist.

Abb. 3.1.2 Aufbau des Hämangiom-Modells



Der MSD wurde an drei Punkten des Modells gemessen:

- I: Abgangsstelle des Bypass
- II: In der Messkammer, direkt proximal des Plättchens
- III: Wiedereintrittsstelle des Bypass

3.1.3 Die Blutersatzflüssigkeit

Als Durchströmungsflüssigkeit diente die Antischaumemulsion Roth 0865 der Firma Carl Roth GmbH & Co. KG. Dabei handelt es sich um eine 40%ige Emulsion eines modifizierten Dimethylsiloxanes unter Zusatz nichtionogener Hilfsmittel mit einem

hohen Anteil an Silikon. Ihre Farbe ist weiß bis schwach gelblich. Die Dichte liegt bei 20°C bei 1,01; die Viskosität beträgt bei dieser Temperatur 500-1000cP. Normalerweise dient die Emulsion der Schaumverhinderung sowie -bekämpfung in wässrigen und tensidhaltigen Lösungen.

Die Emulsion greift weder Gefäß- und Apparatematerial an, noch geht sie Reaktionen mit anderen Flüssigkeiten ein (Produktbeschreibung der Firma Carl Roth GmbH & Co. KG).

Bei den Versuchen wurden 10-20ml dieser Emulsion in 500ml physiologischer Kochsalzlösung verdünnt. Die Lösung enthielt in dieser Konzentration eine ausreichende Menge von Partikeln zur Reflektion des Doppler-Signals, war jedoch farblos, so dass sowohl ein gutes Dopplersignal als auch die Möglichkeit einer Videodokumentation gegeben war.

3.1.4 Physikalische Parameter

Es herrschten in den Modellen während der Versuche folgende physikalische Bedingungen:

RP-Geschwindigkeit :	Im Hämangiom-Modell	200ml/min
	Im Lyse-Modell	50 + 100ml/min
MSD :	80mmHg	
Temperatur :	37°C	
pH-Wert :	7.5	

3.2 Die P-max-Versuche

Bei diesen Versuchen wurde das Verhalten von Kathetern bei Druckerhöhung im Katheter im Rahmen von Embolisatinjektionen sowie Okklusion beobachtet und die Druckverläufe dokumentiert.

3.2.1 Beschreibung der Katheter und der Geräte

3.2.1.1 Embolisatinjektionen

Für die Untersuchungen wurden ein FAS-Tracker-10- und ein Tracker-18-Katheter der Firma Target Therapeutics sowie ein Cordis-Transit-10/2.5 French-Katheter (0,835mm) der Firma Cordis Med. App. GmbH verwendet. Der Druckmessung diente das Monometer der Firma Medi Tech, Einheiten 0-300psi/0-20ATM.

3.2.1.2 Berstungsversuche

Bei diesen Versuchen wurde ein FAS-Tracker-18-Katheter der Fa. Target Therapeutics getestet. Der Druckmessung diente ebenfalls ein Manometer der Fa. Medi Tech, Einheiten 0-300psi/0-20ATM.

3.2.2 Versuchsaufbau

Die Versuchsanordnung wurde bei beiden Untersuchungsreihen so ausgerichtet, dass im Kamerasichtfeld das distale Ende des zu untersuchenden Katheters sowie das Manometer zu sehen waren, da bei diesen Versuchen die Beobachtung der Vorgänge mittels der Videokamera im Vordergrund stand.

3.3 Thrombenherstellung

Die Aspekte und Hintergründe für die Herstellung der bei den Lyseversuchen verwendeten Thromben sind in der Arbeit von Freitag (1996) dargestellt.

3.4 Auswertungsmethoden

3.4.1 Auswertungsmethoden der intraluminalen Dopplersonographie

3.4.1.1 Auswertungsmethoden der Versuche im Lyse-Modell

Ziel dieser Versuchsreihe war die Messung der Zunahme der Fließgeschwindigkeit in Korrelation mit der Abnahme des Thrombusvolumen durch Lyse mittels des FloWire™.

Die Auswertung der Untersuchungen erfolgte zeitgleich mittels einer Videokamera sowie dem FloMap™. Die Doppler-Signale auf dem Display des FloMap™ wurden ebenfalls mittels des integrierten Videorecorders kontinuierlich dokumentiert und die Displaybilder ausgedruckt. Die Aufzeichnung des MSD diente der Erfassung eventueller Druckänderungen während der Lysen. Das Monitorgerät speicherte in einem einminütigem Abstand die gemessenen Werte.

3.4.1.2 Auswertungsmethoden der Versuche im Hämangiom-Modell

Es sollte eine mögliche Übereinstimmung der Abnahme der Fließgeschwindigkeit und somit auch der Signalabnahme in Verbindung mit der Okklusion des Plättchens durch das injizierte Ethibloc® sowie das Verhalten dessen in der Messkammer untersucht werden.

Die Auswertung erfolgte ebenfalls zeitgleich mittels einer Videokamera, des integrierten Videorecorders im FloMap™ und Ausdruck der Displaybilder. Hierbei fand ebenfalls ein Monitoring des MSD mit Speicherung der Werte im einminütigem Abstand statt.

3.4.2 Auswertungsmethoden der P-max-Versuche

Ziel dieser Versuche war die Ermittlung einer eventuellen Druckerhöhung im Katheter während der Injektion von Ethibloc®. Es wurden je fünf Versuchsreihen durchgeführt. Die aufgebauten Maximaldrücke wurden schriftlich tabellarisch festgehalten, die Beobachtungen des Embolisates während der Injektion per Videoaufzeichnung dokumentiert.

In einem zweiten Teil der Versuche lag das besondere Augenmerk auf der Beobachtung des jeweiligen Katheters bei Druckerhöhung durch manuelle Okklusion pro Zeiteinheit und der Erfassung des Zeitpunktes einer eventuellen Berstung. Die Druckerhöhungen wurden in Form von Druckkurven festgehalten. Bei der Erstellung dieser Druckkurven wurde eine Zeiteinheit von fünf Sekunden festgelegt. Trat innerhalb dieser fünf Sekunden ein Ereignis ein, beispielsweise das Bersten des Katheters oder das Erreichen der Druckbegrenzung, wurden die Intervalle auf eine Sekunde reduziert.

3.5 Beschreibung der Kameratechnik

Alle Versuche wurden mittels einer Hi8-Videokamera aufgezeichnet. So konnten Veränderungen der Thromben während der Lyse, das injizierte Ethibloc® in dem Hämangiom-Modell sowie die Ereignisse im Rahmen der P-max-Versuche genau beobachtet werden.

Das Makro-Objektiv befand sich während der Aufnahmen bei den Versuchen mit dem Doppler-Führungsdraht unmittelbar über den Messkammern und bei den P-max-Versuchen jeweils direkt über dem distalen Ende des untersuchten Katheters. Die Aufzeichnungen der Lysevorgänge erfolgten im Zeitraffer mit einem Bild/Minute, die der Embolisatinjektionen und der Berstungen der Katheter kontinuierlich.

3.6 Versuchsbeschreibung

3.6.1 Beschreibung der Versuche mit dem Doppler-Führungsdraht

3.6.1.1 Beschreibung der Versuche im Lyse-Modell

Im Vorfeld erfolgten Leerversuche zur Qualitätstestung des Doppler-Führungsdrahtsignals. Der Führungsdraht wurde in das Modell eingebracht und seine Spitze in der Messkammer platziert. Die Spitze des Führungsdrahtes lag bei diesen anterograden Untersuchungen 1cm proximal des Plättchens, welches mit einem Bohrloch von 0,8mm Durchmesser versehen war. Bei den Messungen wurde nun die Klemme Nr.1 (s. Abb. 3.1.2) geschlossen, was nur den Fluss durch den Bypass ermöglichte. Nach einer Minute wurde diese Klemme wieder geöffnet und Klemme 2 geschlossen. Dadurch war nur noch der Fluss durch das Kreisteil möglich. Die Leerversuche erfolgten mit unterschiedlichen RP-Geschwindigkeiten (100 bis 200ml/min).

Es wurden zwei Versuchsreihen mit insgesamt acht Urokinase®-Lyseversuchen mit Urokinase® durchgeführt. Urokinase® fördert als Plasminogenaktivator die Bildung von Plasmin aus der inaktiven Vorstufe Plasminogen und somit die Fibrinolyse.

Die Untersuchungen begannen jeweils mit dem Einschweben der Thromben in das System. Sie blieben vor dem in die Messkammer eingebauten Plättchen hängen und führten so zur Okklusion. Danach erfolgte das Einführen des FloWire™ über einen Tracker-18-Katheter in die Messkammer. Bei sämtlichen anterograden Messungen lag die Spitze des FloWire™ 0,5-1cm in Flussrichtung proximal der Thromben.

In der ersten Versuchsreihe wurde nun zusätzlich ein zweiter Tracker-18-Katheter in das System eingebracht, um über diesen Katheter die Urokinase® zu applizieren. In der zweiten Versuchsreihe erfolgte die coaxiale Injektion der Urokinase® direkt über den bereits den FloWire™ enthaltenden Tracker-18-Katheter.

3.6.1.2 Beschreibung der Versuche im Hämangiom-Modell

Auch in diesem Modell wurden zunächst Leerversuche durchgeführt. Der FloWire™ wurde retrograd in das Modell eingeführt und in Flussrichtung 1cm distal des Plättchens in der Messkammer platziert. Das Plättchen hatte ein im Durchmesser 2,8mm großes Bohrloch und die Geschwindigkeit der Rollenpumpe betrug 200 ml/min. Nun wurde Klemme 1 (s.Abb.3.1.2) verschlossen, so dass nur noch der Fluss durch den Bypass möglich war. Die Veränderungen der Fließgeschwindigkeit wurden mittels des FloMap™ dokumentiert.

Die Embolisationsversuche begannen mit dem retrograden Einführen des Doppler-Führungsdrahtes in die Messkammer des Systems. Er wurde in Flussrichtung 0,5-1cm distal des Plättchens, welches in die Mitte der Messkammer eingebaut war, platziert. Nun erfolgte das anterograde Einbringen eines Tracker-18-Katheters in die Messkammer bis in Flussrichtung 1cm proximal des Plättchens. Über diesen Katheter wurde das Embolisat in das Modell appliziert.

Als Embolisat wurde Ethibloc® Okklusionsemulsion, Firma Ethicon Ltd., einer Emulsion aus Zein, Natriumamidotrizoat-Tetrahydrat, Oleum papaveris, Ethanol und Aqua ad injectabilia verwendet. Diese Emulsion fällt in wässriger Lösung sofort aus härtet nach einer Übergangsphase kaugummiartiger Konsistenz zunehmend aus. Unter Zugabe von Lipiodol® Ultra-Fluid, Firma Byk Gulden, einem Fettsäureethylester von iodiertem Oleum papaveris wurde die Konzentration und Konsistenz des Ethibloc® variiert (Produktbeschreibungen Firma Ethicon Ltd., Firma Byk Gulden).

Es fanden insgesamt drei Versuchsreihen statt:

In der ersten Versuchsreihe wurde das Embolisat in den unterschiedlichen Mischungsverhältnissen Ethibloc®/Lipiodol® von 1:1 sowie von 1:1,5 injiziert.

In der zweiten Versuchsreihe war das Konzentrationsverhältnis Ethibloc®/Lipiodol® ebenfalls auf 1:1 festgelegt, es wurde jedoch in dem ersten Versuch 0,1ml und im zweiten Versuch 0,2ml injiziert.

In der dritten Versuchsreihe war das Konzentrationsverhältnis Ethibloc®/Lipiodol® auf 1:1 festgelegt. Der Durchmesser der Bohrlöcher in den Plättchen in der Messkammer betrug im ersten Versuch 1,8mm, im zweiten Versuch 2,2mm und im dritten Versuch 2,6mm.

3.6.2 Beschreibung der P-max-Versuche

Zur Vorbereitung dieser Messungen wurde das Manometer an das distale Ende des jeweilig zu untersuchenden Katheters angeschlossen.

3.6.2.1 Embolisatinjektionen

Bei diesen Versuchen wurde zur Applikation des Embolisates zwischen Manometer und den jeweiligen Katheter zusätzlich ein T-Stück geschaltet. In jeden der zu untersuchenden Katheter erfolgte die Injektion von jeweils 0,1ml, 0,2ml und 0,3ml Ethibloc®/Lipiodol® in dem Konzentrationsverhältnis 1:1 sowie 0,1ml Ethibloc® pur. Das Embolisat wurde nach erfolgter Injektion mit Glucose 5%-Lösung aus dem Katheter hinausgespült, die dabei aufgewendeten Drücke gemessen und mittels der Videokamera dokumentiert. Es erfolgten jeweils fünf Wiederholungen einer Messreihe.

3.6.2.2 Berstungsversuche

Der jeweils zu untersuchende Katheter wurde zunächst in drei Untersuchungsreihen an der Spitze, in weiteren drei Versuchsreihen an dem Übergang vom festen Abschnitt zum flexiblen Endteil mittels Klemmen manuell verschlossen. Es erfolgte nun die Injektion von Glucose 5%-Lösung in den Katheter, bis ein Ereignis, beispielsweise das Bersten des Katheters, eintrat. Die Versuche fanden an neuen ungebrauchten Kathetern statt. Die Dokumentation der dabei aufgebauten Druckmaxima (P-max) erfolgte schriftlich, des Verhaltens der Katheter unter der Druckbelastung mittels Videokamera.

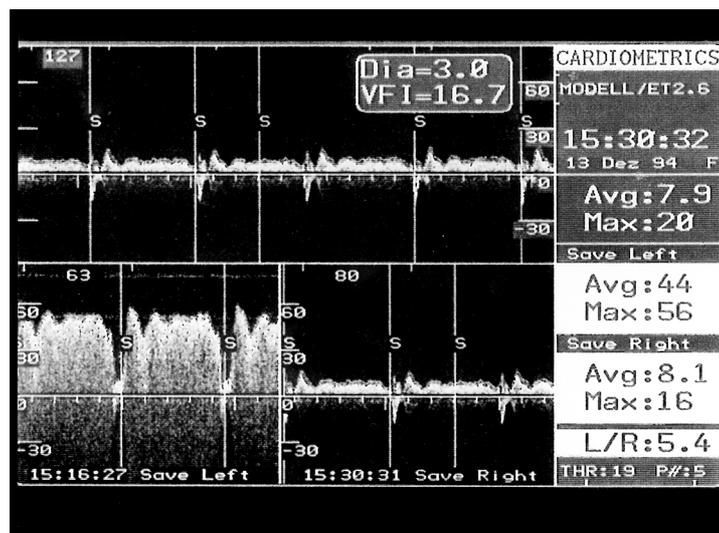
4. Ergebnisse

4.1 Ergebnisse des intraluminalen Dopplermonitorings

In den mittels des FloMap™ erstellten Abbildungen wurde jeweils im unteren linken Bildabschnitt „Save left“ die Ausgangssituation dokumentiert. Veränderungen konnten im unteren rechten Bildabschnitt „Save right“ festgehalten werden, während die obere Hälfte der Abbildungen den jeweiligen Istzustand darstellte.

Die beispielhafte Abbildung zeigt die Abnahme der Fließgeschwindigkeit nach erfolgter Embolisation.

Abb. 4.1.1.1



In den folgenden Tabellen sind die Ergebnisse der Lyse- und Embolisationsversuche im Kreislaufmodell festgehalten. „Avg“, average peak velocity, bezeichnet die mittlere Spitzengeschwindigkeit, „Max“ die maximale Spitzengeschwindigkeit der Durchströmungsflüssigkeit und „VFI“ den Velocity Flow Index, das Volumen pro Zeiteinheit in einem bestimmten Gefäßdurchmesser.

4.1.1 Ergebnisse der Leerversuche im Lyse-Modell

Tab. 4.1.1.1

Leerversuch 1 BRP 200ml/min	Ausgangssituation	Klemme 1 Geschlossen	Klemme 2 Geschlossen
Avg cm/sec	18,0	0,4	24,0
Max cm/sec	26,0	22,0	81,0
VFI cc/min	38,0	0,8	125,0

Tab. 4.1.1.2

Leerversuch 2 BRP 100ml/sec	Ausgangssituation	Klemme 1 Geschlossen	Klemme 2 Geschlossen
Avg cm/sec	12,0	0,0	40,0
Max cm/sec	20,0	2,8	48,0
VFI cc/min	22,5	0,0	85,0

Die Ergebnisse der Leerversuche zeigen die korrespondierende Zu- und Abnahme der Fließgeschwindigkeit am Messpunkt bei Verschluss der jeweiligen Klemme und bestätigen das erwartete Ergebnis.

4.1.2 Ergebnisse der Lyseversuche mit Urokinase®

Die folgenden Befunde dokumentieren den Verlauf der Lysen unter verschiedenen Bedingungen.

Der erste Teil der Untersuchungen wurde mit zwei Tracker-18-Kathetern durchgeführt. Wie in den vorangegangenen Versuchen lag in dem einen Katheter der FloWire™, durch den anderen wurde die Urokinase® in das Kreislaufmodell appliziert. Die Thrombengröße betrug 1,5cm bei einem Durchmesser von 3cm.

Tab. 4.1.2.1

Lyse 1-5 BRP 100ml/min	Lyse 1	Lyse 2	Lyse 3	Lyse 4	Lyse 5
Avg ml/sec					
Anfang	1,5	1,3	1,3	1,4	1,5
Ende	7,8	8,0	7,9	7,9	7,6
Max ml/sec					
VFI cc/min					
Anfang	3,0	2,9	3,0	2,8	3,1
Ende	14,4	13,6	13,2	14,5	14,6

Die Max-Werte während der Lyseversuche 1-5 waren nicht aussagekräftig, da sie durch Artefakte, hervorgerufen durch abflottierende Thrombuspartikel, zu hohe Ergebnisse anzeigten (Max=25-67cm/sec).

Tab. 4.1.2.2

Lyse 6-8 BRP 50ml/min	Lyse 6	Lyse 7	Lyse 8
AVG ml/sec			
Anfang	2,9	3,0	2,9
Ende	4,0	5,2	4,2
Max ml/sec			
Anfang	5,9	11,0	6,0
Ende	11,3	13,6	11,0
VFI cc/min			
Anfang	7,5	8,2	7,9
Ende	9,8	11,0	10,2

Da bei niedrigeren RP-Geschwindigkeiten in den Lyseversuchen 6-8 keine Thrombuspartikel abflottierten, waren hier die Max-Werte verwertbar.

In dem zweiten Teil der Versuche wurde die Urokinase® direkt durch den bereits den FloWire™ beinhaltenden Tracker18-Katheter injiziert. Um eine Veränderung der Fließgeschwindigkeit oder des Signals des Doppler-Führungsdrahtes durch diese Maßnahme auszuschließen, fand ein Leerversuch statt. Es wurde die Urokinase® in das System eingebracht, ohne vorher einen Thrombus einzuschwemmen.

Tab. 4.1.2.3

Single Katheter BRP 50ml/min	Leerversuch	Lyse
Avg ml/min		
Anfang	6,7	0,0
Ende	4,3	6,8
Max ml/min		
Anfang	12,0	3,0
Ende	45,0	45,0
VFI cc/min		
Anfang	8,5	0,0
Ende	10,1	12,0

Der Leerversuch ergab anfänglich eine durch Luftblasen hervorgerufene Störung des Signals, die intraluminale Lyse ließ sich jedoch durchführen.

Diese Versuche bestätigten die Arbeitshypothese, dass die Zunahme der Fließgeschwindigkeit bei intraluminal durchgeführten Lysen im Kreislaufmodell mittels des FloWire™ gemessen werden kann. Allerdings zeigte sich eine Abhängigkeit von der Fließgeschwindigkeit im System.

4.1.3 Ergebnisse der Leerversuche im Hämangiom-Modell

Zur Überprüfung des Signals fand ebenfalls zunächst ein Leerversuch statt. Es zeigte, wie erwartet, die Abnahme der Fließgeschwindigkeit bei Verschluss der Klemme.

Tab. 4.1.3.1

Leerversuch BRP 200ml/min	Ausgangssituation	Klemme Geschlossen
Avg ml/sec	21,0	0,5
Max ml/sec	46,0	12,0
VFI cc/min	13,5	1,2

4.1.4 Ergebnisse der Embolisationsversuche

Es fanden drei Versuchsreihen im Rahmen der Embolisationsversuche statt. Die jeweils veränderten Parameter der Versuchsreihen sind in den Tabellen kursiv hervorgehoben.

Der erste Teil der Versuche wurde mit unterschiedlichen Mischungsverhältnissen von Ethibloc® (E) und Lipiodol® (L) von 1:1 und 1:1,5 bei einem konstanten Volumen von 0,2ml durchgeführt.

Tab. 4.1.4.1

<i>E1:L1</i> BRP 200ml/min	Embolisation 1	Embolisation 2	Embolisation 3	Embolisation 4
Avg ml/sec				
Anfang	24,0	22,0	20,0	24,0
Ende	2,0	2,1	2,3	2,0
Max ml/sec				
Anfang	60,0	58,0	55,0	59,0
Ende	14,0	12,0	10,3	11,6
VFI cc/min				
Anfang	51,0	49,0	47,6	48,3
Ende	3,8	3,5	3,2	3,6

Es zeigte sich jeweils eine deutliche Abnahme der Fließgeschwindigkeit, ein Abdriften des Embolisates in die Peripherie war bei diesem Mischungsverhältnis nicht zu beobachten.

Die folgenden Embolisationen wurden mit Ethibloc® und Lipiodol® in einem Mischungsverhältnis von 1:1,5 durchgeführt.

Tab. 4.1.4.2

E1:L1,5 BRP 200ml/min	Embolisation 1	Embolisation 2
Avg ml/sec		
Anfang	20,0	20,0
Ende	4,4	2,0
Max ml/sec		
Anfang	36,0	35,0
Ende	17	16
VFI cc/min		
Anfang	41,4	40,5
Ende	8,9	1,6

Bei dem ersten Versuch erfolgte keine vollständige Okklusion der Messkammer; das Embolisat wanderte als Faden in die Peripherie ab. In der Wiederholung des Versuches mit dem gleichen Mischungsverhältnis kam es jedoch zu einem nahezu vollständigen Verschluss der Messkammer.

Des weiteren wurden Embolisationen mit unterschiedlichen Mengen - 0,1ml und 0,2ml - von Ethibloc® und Lipiodol® im konstanten Mischungsverhältnis von 1:1 durchgeführt.

Tab. 4.1.4.3

E1:L1 BRP 200ml/min	Menge 0,1ml	Menge 0,2ml
Avg ml/sec		
Anfang	24,0	23,0
Ende	16,0	0,4
Max ml/sec		
Anfang	44,0	44,0
Ende	57,0	6,4
VFI cc/min		
Anfang	50,8	52,0
Ende	33,7	19,3

Die Injektion von 0,1ml Embolisat resultierte zwar in einer Abnahme der Fließgeschwindigkeit, aber nicht in vollständiger Okklusion. Das Embolisat floss ebenfalls teilweise in die Peripherie ab. Bei der En-bloque-Applikation von 0,2ml wurde das Bohrloch in der Messkammer nahezu vollständig durch das Embolisat verschlossen.

Im letzten Teil der Untersuchungen erfolgte die Injektion des Embolisates ebenfalls in einem Mischungsverhältnis von Ethibloc® und Lipiodol® von 1:1, der Durchmesser der Bohrlöcher in den Plättchen wurde jedoch variiert (1,8-2,6mm).

Tab. 4.1.4.4

E1:L1 BRP 200ml/min	1,8 mm	2,2mm	2,6mm
Avg ml/sec			
Anfang	27,0	36,0	44
Ende	0,0	2,3	8,1
Max ml/sec			
Anfang	42,0	42,0	56,0
Ende	0,0	13,0	16,0
VFI cc/min			
Anfang	56,9	68,1	58,6
Ende	0,0	4,2	16,7

Aus der Verwendung eines Plättchens mit einem Bohrloch von 1,8mm resultierte ein kompletter Verschluss. Eine nahezu vollständige Okklusion der Messkammer zeigte sich bei dem Plättchen mit dem Bohrloch von 2,2mm. Bei Verwendung eines Plättchens mit einem Bohrloch von 2,6mm Durchmesser erfolgte nach der Injektion des Embolisates nur die Abnahme der Fließgeschwindigkeit und des durchströmenden Volumen, jedoch eine keine vollständige Okklusion.

Bei den Embolisationsversuchen im Hämangiom-Modell zeigte sich eine vollständige Embolisation in Abhängigkeit von der Viskosität, welche durch das Mischungsverhältnis des Ethibloc® zu Lipiodol® bestimmt wurde, von der Embolisatmenge und vom „Gefäßdurchmesser“. War die Viskosität des Embolisates und die Injektionsmenge zu gering oder das Lumen zu groß, floss es in die Peripherie ab.

4.2 Ergebnisse der P-max-Versuche

4.2.1 Embolisatinjektionen

Die Höhe des gemessenen Druckes während der Injektion des Embolisates zeigte eine Abhängigkeit von dem Mischungsverhältnis des Ethibloc® zu Lipiodol® sowie der injizierten Embolisatmenge. Die Mengenangaben in den Tabellen erfolgen in Milliliter, der jeweils gemessene Druck wird in Atmosphären (ATM) angegeben.

Tab. 4.2.1.1

FAS-Tracker-10						
Menge	V1	V2	V3	V4	V5	Mittelwert
E/L 1:1						
0,1	8	8	9	10	8	8,6
0,2	9	8	10	9	8	9
0,3	8	10	9	10	10	9,4
Ethibloc® pur						
0,1	14	13	14	12	14	13,4

Aus der Tabelle wird deutlich, dass der Druck mit zunehmender Menge des injizierten Embolisates zunahm. Am höchsten war der Druck bei Applikation von unverdünntem Ethibloc®, trotz geringerer Injektionsmenge.

Tab. 4.2.1.2

Tracker-18						
Menge	V1	V2	V3	V4	V5	Mittelwert
E/L 1:1						
0,1	3	2	4	3	4	3,2
0,2	8	7	8	8	7	7,6
0,3	8	9	9	10	9	9
Ethibloc® pur						
Katheter gefüllt	9	10	8	10	10	9,4

Auch hier bestand eine Korrelation zwischen der Menge des injizierten Embolisates und des Druckes während der Injektion. Der im Vorversuch gemessene geringere Druck könnte durch den größeren Durchmesser des Tracker-18-Katheters im Vergleich zum Tracker-10-Katheter erklärt werden.

Tab. 4.2.1.3

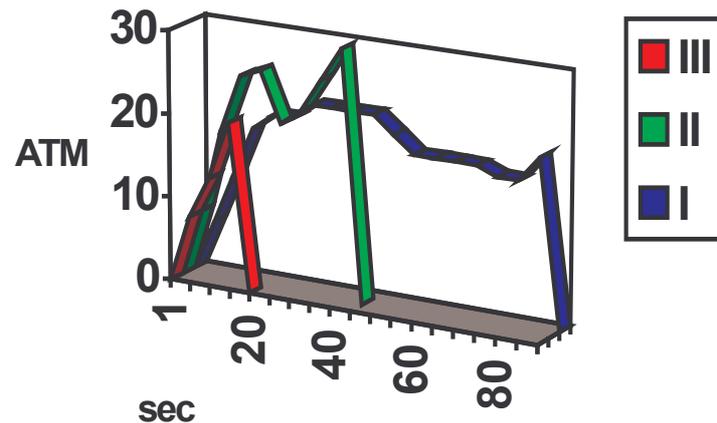
Cordis-Transit-10/2,5 F						
Menge	V1	V2	V3	V4	V5	Mittelwert
E/L 1:1						
0,1	11	12	10	11	12	11,2
0,2	13	14	12	14	13	13,2
0,3	16	15	16	16	15	21,6
Ethibloc® pur						
0,1	3	2	3	3	3	2,8
0,2	4	3	2	4	4	3,4

Bei einem äquivalenten Mischungsverhältnis von Ethibloc® und Lipiodol® nahm der Injektionsdruck ebenfalls in Abhängigkeit von der Menge zu. Unklar ist jedoch, warum der Injektionsdruck bei gleichen Katheterdurchmessern des Cordis-Transit-10/2,5F-Katheters und des im vorherigen Versuch verwendeten Tracker-18-Katheters bei Anwendung des Cordis-Transit-10/2.5F-Katheters viel höher war.

4.2.2 Berstungsversuche

Im folgenden Diagramm sind die Druckkurven im Verlauf bei manueller Okklusion der Katheter an der Spitze dargestellt.

Okklusion an Katheterspitze

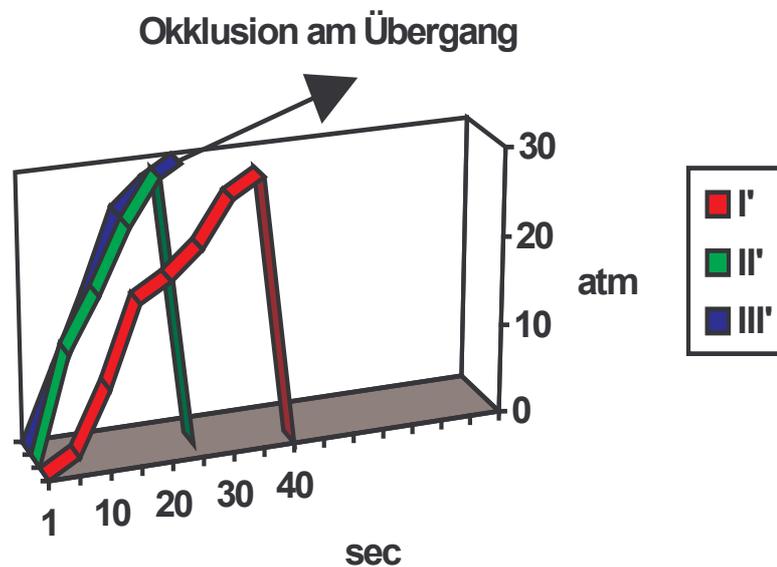


Bei dem ersten Versuchsdurchgang (I) zeigte sich bei Abklemmen des Katheters an der Spitze ein rascher Druckaufbau. Mit dem Erreichen von einem Druck von 22ATM dilatierte das flexible Endstück des Katheters auf einer Länge von 6cm proximal der Klemme auf ein Durchmesser von circa 5mm. Der Druck wurde jedoch kontinuierlich über weitere 70sec gehalten, bevor es dann schließlich zur Ruptur des Endstückes kam und der Druck auf 0ATM abfiel.

Die zweite Untersuchung (II) zeigte das gleiche Ereignis. Das Druckmaximum lag diesmal bei 25ATM, bevor es nach 20sec zur Dilatation des Katheters mit einem darauffolgenden Druckabfall auf 20ATM kam. Das dilatierte Katheterendstück perforierte jedoch erst nach weiteren 20sec bei einem Druckmaximum von 30ATM.

Im dritten Versuch (III) dilatierte das Endstück schon nach 4sec. Nach insgesamt 20sec perforierte der Katheter bei einem Druckmaximum von 20ATM im Bereich des flexiblen Bereiches.

Das folgende Diagramm zeigt die Druckkurven bei manueller Okklusion der Katheter am Übergang zum flexiblen Endstück.



Während des ersten Versuches (I°) wurde der Katheter nach 35sec bei einem Druckmaximum von 30ATM vom Thouy Borst dekonnektiert. Das Gleiche geschah schon nach 20sec bei der zweiten Untersuchung (II°). Im Rahmen des dritten Versuches (III°) allerdings war nach 25sec eine korrekte Druckmessung nicht mehr möglich, da sich der aufgebaute Druck außerhalb des Messbereiches des Manometers befand. Nach 42sec wurde das Manometer bei weiter ansteigendem Druck zerstört.

5. Diskussion

5.1 Intraluminales Dopplermonitoring

5.1.1 Die Blutersatzflüssigkeit

Ein Problem bei der Entwicklung eines Kreislaufmodells für reproduzierbare trans- und intraluminale Messungen von Doppler-Spektren war die Auswahl einer geeigneten Blutersatzflüssigkeit. Diese sollte idealerweise den Eigenschaften des Blutes bezüglich der Dichte, Viskosität und dem Partikelgehalt entsprechen (Hoskins 1989, 1994, 1998, Grayburn 1992, Oates 1991, Doucette 1992, Labovitz 1993, Anayiotos 1995, Hozumi 1995, Flachskampf 1997, Hoppe 1997, Dennig 1998).

Als für diese Untersuchungen geeignete Blutersatzflüssigkeit (Durchströmungsflüssigkeit) diente die Antischaumemulsion „Roth 0865“ der Firma Carl Roth GmbH & Co. KG. Wesentlicher Bestandteil ist eine 40%ige Emulsion eines Dimethylsiloxans (s. 3.1.3.).

Diese Flüssigkeit entsprach, wie auch bei den oben genannten Arbeitsgruppen, den Anforderungen. Die entscheidenden Vorteile der Antischaumemulsion lagen jedoch darin, dass die Lösung keinen Einfluss auf die Materialien, die eingeschwemmten Thromben und das Embolisat ausübte und aufgrund der Durchsichtigkeit der Lösung die Möglichkeit der Videodokumentation gegeben war.

5.1.2 Die Versuche im Hämangiom-Modell

5.1.2.1 Das Kreislaufmodell

Die Entwicklung und Konstruktion des Hämangiom-Modells gestaltete sich insbesondere aufgrund der speziellen pathophysiologischen Verhältnisse einer AVM schwierig. Vor ähnlichen Problemen standen ebenfalls mehrere Arbeitsgruppen, welche sich auch mit der Entwicklung eines geeigneten zerebrovaskulären- und AVM-Modells beschäftigten (Bartynski 1988, Morgan 1989, Hecht 1991, Massoud

1994;1996, Murayama 1996, 1998, Fahrig 1999, Pietilä 2000, Klisch 2001). Wie auch in den Modelle der anderen Arbeitsgruppen, gelang die Wiedergabe der pathophysiologischen Verhältnisse in diesem AVM-Modell ebenfalls nur näherungsweise.

Das Hauptinteresse der anderen Arbeitsgruppen lag, im Unterschied zu diesen Untersuchungen, in der Untersuchung der pathophysiologischen sowie histopathologischen Verhältnisse und Veränderungen in der AVM. Im Vordergrund der unter 3.6.1 beschriebenen Versuche stand jedoch zum einen die Testung des Führungsdrahtes als mögliches Instrument in der Interventionellen Neuroradiologie und zum anderen die Untersuchung des Verhaltens des Embolisates bei dessen Anwendung in Abhängigkeit vom Mischungsverhältnis, der injizierten Menge und dem Gefäßdurchmesser. Insofern konnte auf eine anatomisch deckungsgleiche Rekonstruktion des zerebrovaskulären Systems und speziell einer AVM verzichtet werden, zumal Normvarianten in der Anatomie der Hirngefäße sehr häufig anzutreffen sind und die Variabilität einer AVM so groß ist, dass lediglich einzelne hämodynamisch besonders bedeutsame Charakteristika einer solchen Gefäßfehlbildung im Modell wiedergegeben werden können.

5.1.2.2 Die Messmethoden im Hämangiom-Modell

Retrograde Messungen zur Erfolgskontrolle von intrazerebralen AVM-Embolisationen führte Murayama 1996 und 1998 durch und stellte den Doppler-Führungsdraht als mögliches Instrument zu diesem Zweck in Ergänzung zur TCD und Angiographie dar. Des weiteren hob er technische Vorteile der retrograden Messweise im Gegensatz zu der anterograden in Bezug auf Sicherheit, leichteren Zugang, fehlender Interferenz mit dem arteriellen Embolisationskatheter und somit dem Vorgang selbst hervor.

Mit anterograden Messungen erprobten Henkes (1993) und Benndorf (1997) den Doppler-Führungsdraht erstmals in der klinischen Anwendung. Auch diese Arbeitsgruppen kamen zu dem Ergebnis, dass sich mittels dieses Führungsdrahtes die nach der Embolisation erwünschte Abnahme der Flussgeschwindigkeit unmittelbar vor Ort messen ließ und damit die angiographische Kontrastmitteldarstellung in Bezug auf Aussagen zur Hämodynamik übertraf.

5.1.2.3 Die Embolisationsversuche im Hämangiom-Modell

Die erste Embolisation einer Carotis-Cavernosus-Fistel wurde 1930 durch Brooks durchgeführt. Die eigentliche Einführung in die Klinik erfolgte jedoch erst 1960 durch Luessenhop, der eine AVM mittels Plexiglas-Kugeln in passender Größe embolisierte.

Ethibloc® wurde 1979 zunächst als Okklusionsgel zur präoperativen Embolisation renaler Tumorgefäße und Verschluss von Pankreasrestgängen nach zuvor erfolgter Resektion des Organs zugelassen. Mittlerweile findet die Substanz auch Verwendung bei der Embolisation intrazerebraler AVM. Es handelt sich dabei um eine Emulsion auf Prolamin/Alkohol-Basis, welche im Kontakt mit wässrigem Milieu schnell präzipitiert. Zur Verhinderung des Anhaftens des Katheters am Gewebe und frühzeitiger Ausfällung des Präparates im Katheter, wird dieser vor der Anwendung mit Glucose 40% gespült und das Embolisat damit ausgewaschen. Durch den Versatz des Materials mit Kontrastmittel ist die radiologische Kontrolle möglich (Produktbeschreibung Ethibloc®, Ethicon GmbH).

Die klinische Erfahrung zeigt die Möglichkeit des Abdriftens des Embolisates aus dem jeweils zu okkludierenden Feeder einer AVM über die drainierende Vene nach distal, was für den Patienten ebenfalls lebensbedrohliche Folgen haben kann. Bisher liegen nur histologische Ergebnisse über postinterventionell entferntes Material (Rassweiler 1980, Niechajev 1990), jedoch keine In-Vivo-Beobachtungen bei der Injektion des Embolisates vor.

Ein venöser Transport des Embolisates (Abdrift) ließ sich mittels des FloWire™ nicht direkt erfassen. Nur die Videoaufzeichnungen der Embolisationsversuche zeigten deutlich das Abfließen des Embolisates in den venösen Schenkel des AVM-Modells. Dies geschah entweder bei zu geringer Embolisatmenge oder zu geringer Viskosität der Okklusionsemulsion durch relativ zu hohen Anteil von Lipiodol®. Ein venöser Abstrom des Embolisates lässt sich hingegen durch eine im Verhältnis 1:1 eingestellte Mischung von Ethibloc® und Lipiodol® und die Wahl einer der Fließgeschwindigkeit und der Niduskompartimentgröße angepassten Menge des Embolisates vermeiden.

5.2 Die klinische Anwendbarkeit des FloWire™ in der interventionellen Neuroradiologie

In der Kardiologie hat die Verwendung des FloWire™ zur Diagnostik und Kontrolle therapeutischer Interventionen Einzug in die Klinik erhalten (Donohue 1995, Kern 1997, Pijls 2002).

Im Jahre 1994 testete Chaloupka einen 0,018inch und den bei diesen Versuchen verwendeten 0,014inch-Doppler-Führungsdraht auf eine mögliche Verwendbarkeit in der Interventionellen Neuroradiologie im Tiermodell. Aufgrund des größeren Durchmessers und die dadurch bedingte Unflexibilität konnten mittels des 0,018inch-Drahtes nur die extrakraniellen Arterien untersucht werden. Mit dem dünneren 0,014inch-Doppler-Führungsdraht, welcher auch kompatibel mit den gängigen Mikrokathetern ist, gelang die selektive Untersuchung auch der intrakraniellen Gefäße. Im Unterschied zu den intrazerebralen Gefäßen von Tieren und den Koronargefäßen beim Menschen sind die humanen intrazerebralen Gefäße sehr verwunden und fragil. Dies ist ein Grund, die humanmedizinische Anwendung im Bereich der Interventionellen Neuroradiologie wegen mangelnder Flexibilität des Materials und daraus resultierender Gefahr der intrazerebralen Gefäßperforation kritisch zu betrachten.

Wie die Versuche im Kreislaufmodell zeigen, könnte der FloWire™ möglicherweise als Instrument zur Erfolgskontrolle von AVM-Embolisationen dienen. Für die Abnahme der Fließgeschwindigkeit im venösen Abstromgebiet einer AVM nach Embolisation gibt es jedoch keine endgültigen Richtwerte (Murayama 1998). Auch wenn der Autor bereits 1996 nach Versuchen mit dem FloWire™ im Tiermodell und ersten Untersuchungen am Menschen ein Absinken der APV auf $<10\text{cm/sec}$ als Maß für eine erfolgreiche Embolisation einer AVM erhob, existieren noch keine weiteren klinischen Studien, die diesen Wert belegen. Die Frage nach dem richtigen Zeitpunkt der Beendigung einer Embolisation ist somit unklar und die Angiographie weiterhin zur Erfolgskontrolle einer AVM-Embolisation essentiell.

5.3 Die P-max-Versuche

5.3.1 Die Embolisatinjektionen

Bei der Injektion des Embolisates wurden katheter-, konzentrations- und mengenabhängig Druckmaxima von bis zu 21,6ATM erreicht. Dass es nicht zum Bersten der Katheter kam, war auf die kontinuierliche, langsame Applikation des Embolisates im Unterschied zu der plötzlich eintretenden Okklusion, wie sie bei den Berstungsversuchen erfolgte, zurückzuführen. Des weiteren wurde in den Berstungsversuchen ermittelt, ob die gemessenen Druckmaxima bei Injektion durch einen erfahrenen Neuroradiologen überhaupt unter realistischen Bedingungen erreichbar und – was eine Gefährdung des Patienten darstellen würde – nicht zu registrieren wäre. Eine Katheterruptur der für eine Ethibloc®-Embolisation eingesetzten Mikrokatheter ist nur mit Injektionsdrucken zu provozieren, die ein erfahrener Embolisateur unter keine Umständen ausführen würde. In einem solchen Fall würde der okkludierte Katheter entfernt und durch ein neues System ersetzt werden.

5.2.2 Die Berstungsversuche

Da es von den Katheterherstellern überwiegend nur Daten über die Druckbelastbarkeit von Führungskathetern gibt, nicht jedoch über die von Mikrokathetern, wurden Berstungsversuche zur Ermittlung kritischer Druckwerte unter der Embolisation durchgeführt.

Das intravasale Bersten des Katheters durch Okklusion ist eine sehr gefährliche technische Komplikation und kommt beispielsweise durch vorzeitiges Ausfallen des Embolisates zustande. Eine Katheterokklusion wurde im Modell durch Abklemmen des Katheters an unterschiedlichen Abschnitten simuliert.

Bei Okklusion an der Spitze, im flexiblen Endstück, bersten die Katheter bei minimal 20ATM. Liegt der Verschluss jedoch noch innerhalb des rigideren Abschnitts des distalen Katheterschaftes, konnte eine Katheterruptur bis zum Maximaldruck des verwendeten Manometers von 30ATM nicht provoziert werden. Als „Sicherheitsventil“ stellte sich in allen Fällen der Touy Borst Adapter heraus, der vor Erreichen kritischer Druckwerte dekonnectierte.

Die Verwendung eines Druckmanometers zur Aufzeichnung der Druckmaxima während Interventionen in der Neuroradiologie ist zwar technisch umsetzbar, führt jedoch zu einer unkalkulierbaren Beeinflussung der Embolisation durch die abhängig vom eingesetzten Druck unterschiedlichen Aufnahmevolumina des Manometers, die sich auch ohne Injektionsdruck unkontrolliert in den Katheter entleeren können und das Risiko einer Fehl- und Überembolisation beinhalten.

5.4 Schlussfolgerung

Nach Testung im Flussmodell ist die Verwendung des Doppler-Führungsdrahtes als Instrument in der Interventionellen Neuroradiologie als kritisch zu betrachten. In der Klinik könnte die Anwendung aufgrund der teilweise sehr geringen intrakraniellen Gefäßdurchmesser in Kombination mit stark verwundenen Gefäßverläufen limitiert sein. Als Instrument zur alleinigen Erfolgskontrolle von AVM-Embolisationen scheint der Doppler-Führungsdraht nicht geeignet zu sein. Es liegen nur wenige Daten über die Abnahme der Fließgeschwindigkeit nach erfolgter Maßnahme vor, somit ist die Festsetzung des richtigen Zeitpunktes zur Beendigung einer Embolisation nur abschätzbar. Am ehesten könnte der FloWire™ zur Verlaufs- und Erfolgskontrolle intrazerebraler Lysen verwendet werden, was aber weiterer klinischer Erprobung bedarf.

Es konnte der Nachweis erbracht werden, dass eine Embolisation mit einem äquivalenten Mischungsverhältnis von Ethibloc® zu Lipiodol® unter Verwendung drahtgeführter Mikrokatheter (Tracker-10 und -18 sowie Cordis Rapid) ein sicheres Verfahren darstellt. So kam es weder zu einer Katheterokklusion noch einer gefürchteten Katheterruptur durch blockierendes Embolisat. Ferner zeigten die Laborversuche, dass durch Modifizierung des Embolisates unterschiedlichen hämodynamischen Bedingungen einer AVM Rechnung getragen werden kann. Mischungsverhältnisse von Ethibloc® und Lipiodol® mit relativ höherem Ethibloc® – Anteil erwiesen sich als wirkungsvolle Zubereitung in Fällen mit hoher Flussgeschwindigkeit, wie sie beispielsweise bei überwiegend fistulösen AVM, zumeist in Kombination mit elektrolytisch absetzbaren Platinspiralen (Coils), zum klinischen Einsatz kommen. Mit weniger viskös eingestellten Emulsionen lässt sich hingegen ein mehr plexiform aufgebauter Angiomnidus ohne das Risiko einer zu

proximalen Embolisation ausgießen, wie in entsprechenden Versuchsreihen getestet und im klinischen Einsatz bestätigt wird.

Messungen maximaler Druckwerte im Katheter während einer Embolisation unter realistischen Bedingungen ergaben Werte, die immer unterhalb kritischer Druckbereiche lagen, so dass – wie die klinischen Erfahrungen ausnahmslos bestätigten – keine apparativ technischen Komplikationen im Sinne einer Katheterruptur mit der Folge einer Fehlembolisation unter den standardisierten Embolisationsbedingungen (Zubereitung und Applikation des Embolisats) befürchtet werden müssen. Diese Resultate gelten nur für die getesteten Mikrokatheter. Sollten Änderungen, zum Beispiel bei der Innenbeschichtung der Mikrokatheter, vorgenommen werden, müssten neue Erhebungen durchgeführt werden.

6. Zusammenfassung

Im ersten Abschnitt wurde ein intravasaler Doppler-Führungsdraht zur Überprüfung therapeutischer Maßnahmen wie intravasaler Lyse und Embolisation in verschiedenen Flussmodellen auf seine potentielle Anwendbarkeit in der Interventionellen Neuroradiologie untersucht. Nach Einschwemmen von standardisiert hergestellten Thromben wurde eine Lyse“ mit dem Fibrinolyticum Urokinase® durchgeführt. Im zweiten Teil wurde in einem Angiommodell das Verhalten des Embolisates nach Verlassen des Mikrokatheters in Abhängigkeit von Viskosität, Menge und Größe der AVM getestet. Besonderes Augenmerk wurde hierbei auf die Frage gerichtet, unter welchen Bedingungen das Embolisat auf die „venöse Seite“ des Modells gelangen konnte. Im dritten Untersuchungsabschnitt wurden verschiedene Mikrokatheter auf ihre Druckbelastbarkeit hin getestet. Es fanden zum einen Maximaldruckmessungen bei Injektion von Ethibloc®/Lipiodol® in unterschiedlichem Mischungsverhältnis und unterschiedlicher Menge statt. Zum anderen wurde nach manueller Okklusion der Katheter an der Spitze oder am Übergang vom festen Abschnitt zum flexiblen Endteil Glucose 5%-Lösung injiziert und die Druckverläufe dokumentiert, bis ein Ereignis, beispielsweise das Bersten des Katheters, eintrat.

Die Verläufe der Lysen und der Embolisationen konnten mittels des Doppler-Führungsdrahtes gut dokumentiert werden. Allerdings hat sich das Instrument bereits im Modell als relativ rigide herausgestellt, weshalb auf den klinischen Einsatz in intracraniellen arteriellen oder venösen Gefäßen wegen der Gefahr einer Gefäßverletzung verzichtet wird. Das Angiommodell liefert wichtige Informationen über das Verhalten des Embolisates im Feeder der AVM in Abhängigkeit von Viskosität und Menge des Embolisates sowie der gewählten Porengröße des Plättchens, als Simulation variierender Gefäßdurchmesser, im AVM-Modell. Die im Rahmen der Belastungstests entstehenden Katheterdrucke sind unverändert auf klinische Bedingungen übertragbar. Auch bei Verwendung von 1ml-Spritzen mit konsekutiv hoher Injektionsdruckübertragung während der Embolisatapplikation, kann eine Patientengefährdung durch eine Katheterruptur nur im Grenzbereich von 30ATM überhaupt zustande kommen - eine Situation, die vom geübten Untersucher sicher zu vermeiden ist. Die Untersuchungen lieferten wichtige Erkenntnisse zur Erhöhung der Patientensicherheit.

7. Literaturverzeichnis

Anayiotos AS, Perry GJ, Myers JG, Green, DW, Fan PH, Nanda NC (1995) A Numerical and Experimental Investigation of the Flow Acceleration Region Proximal To An Orifice. *Ultrasound in Med. & Biol.*, Vol 21, No.4, pp.501-516

Bartynski WS, O'Reilly GV, Forrest MD (1988) High-Flow-rate Arteriovenous Malformation Model for Simulated Therapeutic Embolisation. *Radiology* 167:419-421

Baumgartner RW, Mattle HP, Aaslid R (February 1995) Transcranial Color-Coded Duplex Sonography, Magnetic Resonance Angiography, and Computed Tomography Angiography: Methods, Applications, Advantages, and Limitations. *J Clin Ultrasound* 23:89-111

Benndorf G, Singel S, Proest G, Lanksch W, Felix R (1997) The Doppler-Guide-Wire : clinical applications in neuroendovascular treatment. *Neuroradiology* 39: 286-291

Brooks B (1930) The treatment of traumatic arteriovenous fistula. *South Med J* 23:100-106

Chaloupka JC, Vinuela F, Malanum RP, Ji C, Goller DE, Robert J, Duckwiler G (March 1994) Technical feasibility and performance studies of a Doppler Guide Wire for potential neuroendovascular applications. *AJNR* 15:503-507

ChaloupkaJC, Vinuela F, Kimme-Smith C, Robert J, Duckwiler GR (Mar 1994) Use of a Doppler Guide Wire for intravascular blood flow measurements: A validation study for potential neurologic endovascular applications. *AJNR* 15:509-517

Dennig K, Nesser HJ, Hall D, Haase HU, Schömig A (1998) Determination of prestenotic flow volume using an automated method based on colour Doppler imaging for evaluating orifice area by the continuity equation: validation in a pulsatile flow model. *Heart* 79:324-330

Diehl RR, Henkes H, Nahser HC, Kühne D, Berlit P (1994) Blood flow velocity and vasomotor reactivity in patients with arteriovenous malformations. A transcranial Doppler study. *Stroke* 25:1574-1580

Donohue TJ, Kern MJ (May 1995) Intracoronary Doppler. *Coron Artery Dis*; 6(5):381-388, Review

Doucette JW, Corl PD, Payne HM, Flynn AE, Goto M, Nasi M, Segal J (1992) Validation of a Doppler Guide Wire for Intravascular Measurement of Coronary Artery Flow Velocity. *Circulation* 85:1899-1911

Duffner F, Freudenstein D, Becker G, Ernemann U, Grote EH (2000) Combined Treatment Effects after Embolisation and Radiosurgery in High-Grade Arteriovenous Malformations. *Stereotact Funct Neurosurg* 75:27-34

Fahrig R, Nikolov H, Fox J, Holdsworth DW (August 1999) A three-dimensional cerebrovascular flow phantom. *Med. Phys.* 26 (8)

Flachskampf FA, Köhler J, Lepper W, Hanrath P (1997) Overestimation of Flow Velocity Through Leaks in Mechanical Valve Prostheses and Through Small Orifices by Continuous-Wave Doppler. *J Am Soc Echocardiogr* 10:904-14

Freitag HJ, Becker VU, Thie A, Tilsner V, Philipitsch A, Schwarz HP, Webhof U, Müller A, Zeumer H (Feb 1996) Lys-plasminogen as an adjunct to local intra-arterial fibrinolysis for carotid territory stroke: laboratory and clinical findings. *Neuroradiology*; 38(2):181-5

Grant EG, White ME (1988) *Duplex sonography*, 1. Aufl., pp7-68, Springer, Berlin Heidelberg New York

Grayburn PA, Willard JE, Haagen DR, Brickner ME, Alvarez LG, Eichhorn EJ (1992) Measurement of Coronary Flow Using High-Frequency Intravascular Ultrasound Imaging and Pulsed Doppler Velocimetry: In Vitro Feasibility Studies. *J Am Soc Echocardiogr* 5:5-12

Grzyska U, Westphal M, Zanella F, Freckmann N, Herrmann HD, Zeumer H (1993) A Joint Protocol for the Neurosurgical and Neuroradiologic Treatment of Cerebral Arteriovenous Malformations: Indications, Technique, and Results in 76 Cases. *Surg Neurol* 40:476-84

Hamilton MG, Spetzler RF (1994) The Prospective Application of a Grading System for Arteriovenous Malformations. *Neurosurgery* 34:2-7

Hecht ST, Horton JA, Kerber CW (1991) Hemodynamics of the central nervous system arteriovenous malformation nidus during particulate embolization A computer model. *Neuroradiology* 33(1):62-4

Henkes H, Nahser H, Klötzsch C, Diener HC, Kühne D (1993) Endovaskuläre Doppler-Sonographie intrakranieller Gefäße. *Radiologie* 33: 645-649

Hellenthal W (1997) Physik und ihre Anwendung in der Praxis für Pharmazeuten, Mediziner und Biologen, 5. Auflage, S.131, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, Jena, Lübeck, Ulm

Hongo K, Koike G, Isobe M, Watabe T, Morota N, Nakagawa H (Sep 2000) Surgical resection of cerebral arteriovenous malformation combined with pre-operative embolisation. *J Clin Neurosci* 7 Suppl 1:88-91

Hoppe M, Wagner HJ, Kunisch M, Froelich JJ, Klose KJ (1997) In-vitro-Evaluation des intravasalen Doppler-Führungsdrahtes: Bestimmung der hämodynamischen Auswirkungen von Stenosen in einem Flussmodell. *Fortschr. Röntgenstr.* 166,6 544-549

Hoskins PR, Anderson T, McDicken N (1989) A computer controlled phantom for generation of physiological Doppler waveforms. *Phys. Med. Biol.*, Vol. 34, No 11, 1709-1717

Hoskins PR, Sherriff SB, Evans JA (1994) Review of the design and use of flow phantoms, Testing of Doppler Ultrasound Equipment. *The Institute of Physical Sciences in Medicine, York*; pp 12-29

Hoskins PR, Prattis J, Wardlaw J (1998) A flow model of cerebral aneurysms for use with power Doppler studies. *The British Journal of Radiology*, 71, 76-80

Hozumi T, Yoshikawa J, Yoshida K, Akasaka T (1995) Estimation of Severity of Stenosis With a Doppler Guide Wire in the Experimental Models. *J Am Soc Echocardiogr*;8:595-601

Kern MJ, Aguirre FV, Bach RG, Caracciolo EA, Donohue TJ, Labovitz AJ (1994) Interventional Physiology - Fundamentals of Translesional Pressure-Flow Velocity Measurements. Part II. Catheterisation and Cardiovascular Diagnosis 31:137-143

Kern MJ, Dupouy P, Drury JH, Aguirre FV, Aptekar E, Bach RG, Caracciolo EA, Donohue TJ, Rand JLD, Geschwind HJ, Mechem CJ, Kane G, Teiger E, Wolford TL (1997) Role of Coronary Artery Lumen Enlargement in Improving Coronary Blood Flow After Ballon Angioplasty and Stenting: A Combined Intravascular Ultrasound Doppler Flow and Imaging Study. *J Am Coll Cardiol*;29:1520-7

Klisch J, Requejo F, Yin L, Eisser B, Schumacher M (2001) The two-in-one model: a new variation of the arteriovenous malformation model in swine. *Neuroradiology* 43: 393-397

Krapf H, Siekmann R, Freudenstein D, Küker W, Skalej M (September 2001) Spontaneous Occlusion of a Cerebral Arteriovenous Malformation : Angiography and MR Imaging Follow-up and Review of the Literature. *Case Report AJNR* 22:1556-1560

Labovitz AI, Anthonis DM, Cravens TL, Kern MJ (1993) Validation of volumetric flow measurements by means of a Doppler-tipped coronary angioplasty guide wire. *Am Heart J*;126:1456-61

Lübbers DW 1972 *Physiologie der Gehirndurchblutung*. In: Gänshirt H (Hrsg) *Der Hirnkreislauf, Physiologie/Pathologie/Klinik*. Thieme, Stuttgart

Luessenhop AJ, Spence WT (1960) Artificial Embolisation of Cerebral Arteries: Report of Use in a Case of Arteriovenous Malformation. J Amer. med. Ass. 172, No.11, 119/1153,

Masuhr KF, Neumann M (1992) Neurologie, 2. Aufl., S. 315-317, Hippokrates, Stuttgart

Massoud TF, Ji C, Viñuela F, Gugliemi G, Robert J, Duckwiler GR, Gobin YP (Sep 1994) An experimental Arteriovenous Malformation Model in Swine: Anatomic Basis and Construction Technique. ANJR 15: 1537-1545

Massoud TF, Ji C, Viñuela F, Turjman F, Gugliemi G, Duckwiler GR, Gobin YP (Feb 1996) Laboratory Simulations and Training in Endovascular Embolotherapy with a Swine Arteriovenous Malformation Model. ANJR 17:271-279

Morgan MK, Anderson RE, Sundt Jr TM (1989) A model of the pathophysiology of cerebral arteriovenous malformations by a carotid-jugular fistula in the rat. Brain Research, 496, 241-250

Murayama Y, Usami S, Hata Y, Ganaha F, Hasegawa Y, Terao T, Abe S, Furuhashi H, Abe T (1996) Transvenous Hemodynamic Assessment of Arteriovenous Malformations and Fistulas. Stroke;27:1358-1364

Murayama Y, Massoud TF, Viñuela F (1996) Transvenous Hemodynamic Assessment of Experimental Arteriovenous Malformations-Doppler Guidewire Monitoring of Embolotherapy in a Swine Model. Stroke;27:1365-1372

Murayama Y, Massoud TF, Viñuela F (Jul 1998) Hemodynamic changes in arterial feeders and draining veins during embolotherapy of arteriovenous malformations: an experimental study in a swine model. Neurosurgery; 43(1):96-104

Niechajev I, Clodius L (1990) Histologic Investigation of Vascular Malformations of the Face after Transarterial Embolisation with Ethibloc and other Agents. Plastic and Reconstructive Surgery, Vol. 86, No. 4, 664-671

Oates CP (1991) Towards an ideal blood analogue for Doppler ultrasound phantoms. *Phys. Med. Biol.*, Vol. 36, No 11, 1433-1442

Poeck K, Hacke H (1998) *Neurologie*, 10.Auflage, S.256, Springer, Berlin Heidelberg New York

Pietilä TA, Zabramski JM, Thèllier-Janko A, Duveneck K, Bichard WD, Brock M, Spetzler RF (2000) Animal Model for Cerebral Arteriovenous Malformation. *Acta Neurochirurgica (Wien)* 142: 1231-1240

Pijls NH, De Bruyne B, Smith L, Aarnoudse W, Barbato E, Bartunek J, Bech GJ, Van De Vosse F (May 2002) Coronary thermodilution to assess flow reserve: validation in humans. *Circulation* 105(21):2482-6

Rassweiler J, Kauffmann GW, Rohrbach R, Richter G (1980) Kapilläre Embolisation Teil I: Verschluss des gesamten arteriellen Gefäßsystems der gesunden Rattenniere. *Fortschr. Röntgenstr.* 133, 6; 644-653

Reutern v., GM, Büdingen v., HJ (1993) *Ultraschalldiagnostik der hirnversorgenden Arterien*, 2.Aufl., Kapitel 3; 5; 13-15, Thieme, Stuttgart

Richling B, Killer M (January 2000) Endovascular Management of Patients with Cerebral Arteriovenous Malformations. *Neuroendovascular Surgery*, Vol. 11, Number 1, pp123-145

Rorick MB, Nichols FT, Adams RJ (1994) Transcranial Doppler Correlation with angiography in detection of intracranial stenosis. *Stroke*; 25:1931-1934

Spencer MP, Reid JM (May-Jun1979) Quantitation of carotid stenosis with continuous-wave (C-W) Doppler ultrasound. *Stroke*; 10(3):326-30

Spencer MP (1987) Hemodynamics of arterial stenosis in Ultrasonic diagnosis of cerebrovascular disease Nijhoff, Dordrecht, pp 117-146

Spetzler RF, Wilson CB, Weinstein P, Mehdorn M, Townsend J (1978) Normal perfusion pressure breakthrough theory. *Clin Neurosurg*; 25:651-72

Spetzler RF, Martin NA (Oct 1986) A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 65:476-83

Spetzler RF, Martin NA, Carter LP, Flom RA, Raudzens PA, Wilkinson E (1987) Surgical management of large AVM's by staged embolisation and operative excision. *J Neurosurg* 67:17-28

Spetzler RF, Zabramski JM (1988) Surgical Management of Large AVM's. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*;42:93-7

Taylor KJW (September 1992) Arterial Vascular Ultrasonography. *Radiologic Clinics Of North America*, Vol. 30, No 5, pp865-878

Westphal M (1994) Treatment of cerebral AVM's by neuroradiological intervention and surgical resection. *Acta Neurochir (Wien)*;130:20-27

Zwiebel WJ (January 1992) Duplex Sonographie of the cerebral arteries:Efficasy, limitations, and indications. *AJR* 158:29-36

8. Herstellerverzeichnis

AD. Krauth GmbH & CO, Wandsbeker Königstr. 27-29, 22041 Hamburg

Braun Melsungen AG, Carl-Braun-Str. 1, 34212 Melsungen

Byk Gulden Lomberg Chemische Fabrik GmbH, Byk-Gulden-Str. 2, 78467 Konstanz

Cardiometrics, 645 Clyde Avenue, Mountain View, CA 94043, USA

Carl Roth. GmbH&Co. KG, Schoemperlenstr. 1-5, 76185 Karlsruhe

Cordis, Medizinische Apparate GmbH, Rheinische Str. 2, 42781 Haan

ETHICON GmbH & Co. KG, Robert Koch Str. 1, 22851 Norderstedt

Marquette Hellige GmbH Medizintechnik, Munziger Str., 3-5, 79111 Freiburg

Medac, Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fehlandtstr. 3, 20354 Hamburg

Siemens AG, Bereich Medizinische Technik, Siemensstr. 1, 91301 Forchheim

TARGET Therapeutics, Boston Scientific GmbH, Christinenstr. 2, 40880 Ratingen

Curriculum vitae

Anja Wiemer

Geboren am 06. November 1965 in Hamburg

seit 03/2003

Fachärztin für Anästhesiologie

Tätigkeiten als Weiterbildungsassistentin

seit 08/1998

Prof. Dr. med. J. Peters
Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin
Universitätsklinikum Essen

02/1997-07/1998

Prof. Dr. med. W. Heß
1. Anästhesiologische Abteilung
Allg. Krankenhaus St. Georg / Hamburg

Studium

10/1989-10/1996

Universität Hamburg

Berufstätigkeit

1988-1989

Interdisziplinäre Intensivstation
Krankenhaus Wilhelmsburg / Hamburg

Berufsausbildung

1985-1988

Ausbildung zur Krankenschwester
Krankenhaus Wilhelmsburg / Hamburg

1984-1985

Ausbildung zur Arzthelferin

Schulbildung

1974-1984

Theodor-Heuss-Gymnasium / Pinneberg
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

1971-1974

Grundschule Oldenfelde / Hamburg

Essen im Juni 2004

10. Danksagungen

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. H. Zeumer, Direktor der Klinik für Neuroradiologie, Zentrum für Radiologie und Herrn Dr. med. U. Grzyska, Oberarzt der Klinik für Neuroradiologie, Zentrum für Radiologie, für die Überlassung des Themas, die Betreuung, konstruktive Kritik und die Geduld.

Herrn Prof. Dr. med. E. Rumberger danke ich für die Beantwortung pathophysiologischer Fragen, welche für die Realisierung des Angiom-Modells wichtig waren.

Bei Herrn Prof. Dr. med. G. Kreymann, Oberarzt der Medizinischen Klinik und Poliklinik I, Zentrum für Innere Medizin, bedanke ich mich für die Leihgabe der Blutrollenpumpe zum Betreiben der Kreislaufmodelle.

Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. J. Schulte am Esch, Direktor der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Zentrum für Anästhesiologie, danke ich für die Leihgabe des Monitors zur Druckmessung in den Kreislaufmodellen.

Des weiteren danke ich der Abteilung für Medizintechnik für die Unterstützung und Hilfestellung bei technischen Fragen bei der Herstellung der Kreislaufmodelle.

Herrn Achim von Armeln danke ich recht herzlich für seine Lösungen und Ideen im Zusammenhang mit Computerproblemen.