

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI
FEDERICO II**



**DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE BIOMORFOLOGICHE E CHIRURGICHE**

Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate

CURRICULUM
NEURORADIOLOGIA DIAGNOSTICA ED INTERVENTISTICA

XXIX CICLO

2014-2017

Coordinatore: Prof. Alberto Cuocolo

TESI DI DOTTORATO

**Trattamento endovascolare degli aneurismi cerebrali tramite
protesi a diversione di flusso : esperienza di un singolo
centro e risultati a lungo termine.**

*Flow Diverter Stent for endovascular treatment of cerebral
aneurysms : single center experience and long-term follow-up.*

TUTOR/RELATORE

**Ch.mo Prof.
Francesco Briganti**

CANDIDATO

Dr. Mariano Marseglia

INDICE

PREFAZIONE

DIAGNOSI, PROGRAMMAZIONE DELL'INTERVENTO E TERAPIA OGGI

- Studio neuroradiologico.....
- Elaborazione software per lo studio angioarchiteturale pre e post-impianto protesico.....
- Storia del trattamento degli aneurismi intracranici ed approcci attuali.....
- Approcci endovascolari attuali per il trattamento degli aneurismi intracranici: indicazioni, metodica d'esecuzione e materiali utilizzati.....
- Evidenze scientifiche sull'utilizzo dei Diversori di Flusso: studi pre-clinici e clinici.....

I DISPOSITIVI A DIVERSIONE DI FLUSSO PER IL TRATTAMENTO DEGLI ANEURISMI DEL CIRCOLO INTRACRANICO: RISULTATI A LUNGO TERMINE IN 35 PAZIENTI

- Introduzione.....
- Materiali e metodi
 - Selezione dei pazienti.
 - Terapia pre e post trattamento.....
 - Studio neuroradiologico pre-trattamento.....
 - La procedura interventistica.....
 - Programmazione del follow up.....
- RISULTATI.....
- DISCUSSIONE E CONCLUSIONI.....
- APPENDICE ICONOGRAFICA.....
- BIBLIOGRAFIA.....

PREFAZIONE

L'obiettivo di questo studio è la valutazione a lungo termine (oltre i 4 anni) dei risultati ottenuti con l'utilizzo di protesi endovascolari a diversione di flusso nel trattamento di aneurismi intracranici.

I dati della nostra casistica sono confrontati con quelli derivanti dalla letteratura internazionale

La prima parte dello studio è dedicata all'analisi delle caratteristiche, delle metodiche di studio e del trattamento degli aneurismi intracranici, essa costituisce il presupposto dello studio specifico.

DIAGNOSI, PROGRAMMAZIONE DELL'INTERVENTO E TERAPIA OGGI

STUDIO NEURORADIOLOGICO

Lo studio neuroradiologico degli aneurismi intracranici ha come obiettivo l'identificazione della lesione, la valutazione del numero, della sede, delle dimensioni, del diametro (assoluto), del colletto, del rapporto colletto/sacca, dei rapporti con il vaso di origine e con i vasi vicini, di eventuali varianti o di anomalie associate, ed inoltre dell'eventuale presenza di vasospasmo e della pervietà del circolo del Willis.⁽⁶⁾

Le metodiche a disposizione per tale studio sono l'angiografia digitale l'angio-TC, l'angio-RM.

L'angiografia digitale (AD) rappresenta la metodica di riferimento (Gold Standard) per lo studio degli aneurismi intracranici, ma è gravata dagli svantaggi dell'invasività, della maggiore durata del tempo di esame, e di un minimo ma definito rischio di complicanze. Tale metodica permette la visualizzazione della morfologia (sacca e colletto), delle dimensioni e della direzione di sviluppo dell'aneurisma.

L'angiografia con Tomografia Computerizzata (Angio-TC) e l'angiografia a Risonanza Magnetica (Angio-RM) rappresentano metodiche alternative in grado di fornire una rappresentazione tridimensionale della patologia aneurismatica, unendo al minor tempo di esame un adeguato rapporto costo-efficacia.

ANGIO-TC

L'angio-TC è una acquisizione volumetrica, eseguita dopo iniezione endovenosa di un bolo di mezzo di contrasto che consenta l'opacizzazione del distretto vascolare intracranico. (6)

Oggi le apparecchiature multistrato vantano di un alta densità di slice, ridotti tempi di acquisizione e avanzati software di ricostruzione che possono contare su macchine informatiche all'avanguardia, tutti vantaggi che hanno reso la metodica consolidata nello studio degli aneurismi intracranici e nella pianificazione dell'intervento terapeutico.

Il volume di studio deve essere compreso tra la prima vertebra cervicale (C1) ed il vertice; l'inclusione dell'atlante consente anche la valutazione della PICA, che ha origine extra-cranica dall'arteria vertebrale nel 18% dei casi.

I parametri, variabili per il tipo di apparecchiatura sono in linea generale: 1) spessore di strato di 1 mm; 2) overlapping 0,5 mm; 3) campo di vista di (FOV) 120 mm².

L'iniezione endovenosa di mezzo di contrasto mediante iniettore automatico, prevede un volume di circa 80-100 mL con flusso di 3-4 mL/sec. L'ottimizzazione dell'iniezione può avvenire mediante specifico software (*Bolus Tracking*), che consente la misura dei valori di attenuazione all'interno della carotide interna, con partenza automatica della scansione volumetrica di raggiungimento della soglia di 100 unità Hounsfield (UH). In mancanza del software, per ottimizzare il tempo di iniezione in funzione della scansione è sufficiente una prova (*Test Bolus*): dopo iniezione di 20 mL di mezzo di contrasto, viene acquisita una singola sezione assiale in corrispondenza di C4 in maniera dinamica (ogni 2 secondi), al fine di valutare il tempo di arrivo del contrasto nelle carotidi interne.(6)

La ricostruzione software in più piani dello spazio (MPR) consente la ricostruzione del volume acquisito. E' in tal modo possibile ottenere sezioni di qualsiasi obliquità, la cui qualità dipende dalle dimensioni del voxel. Esse contengono tutte le informazioni

insite nelle immagini sorgenti (e da qui l'importanza di potenti macchine di elaborazione informatica), per cui devono costituire il primo metodo di indagine TC.

La ricostruzione MIP (Maximun Intensity Projection) è un metodo nel quale solo i voxel più intensi vengono raccolti per creare un'immagine 2D (con perdita delle informazioni di profondità).

Le ricostruzione di superficie (SSD) ed il Volume Rendering (VR) sono metodi di ricostruzione 3D. Mentre l'SSD fornisce una visione dell'aneurisma , utile per la scelta dell'approccio chirurgico, il VR è un metodo di valutazione 3D più sofisticato. Esso consente di visualizzare, ruotare ed isolare dal contesto anatomico l'albero vascolare sede dell'aneurisma. Con la tecnica VR è possibile lavorare su di un unico solido 3D a differenza della MPR nella quale vengono ricostruire proiezioni dello spazio che, per quanto possano essere scelte in termini di orientamento, rimangono in 2D. La sensibilità media nell'identificazione degli aneurismi intracranici è calcolata intorno al 90% . Dammert et al. hanno documentato una sensibilità vicino al 100% per gli aneurismi di grandi dimensioni (>13 mm), del 90,6 per aneurismi di dimensione media (5-12 mm), dell'83,3% negli aneurismi di piccole dimensioni (<4 mm)₍₁₁₎. Al confronto l'Angio-RM mostra una sensibilità identica per gli aneurismi di diametro maggiore di 3 mm, ma inferiore negli aneurismi più piccoli. Il vantaggio principale dell'Angio-RM, tuttavia, è rappresentato dalla mancanza di disturbi legati all'osso (basicranio), oltre alla mancanza di invasività biologica legata ai raggi X.

ANGIO-RM

L'Angio-RM rappresenta oggi una tecnica irrinunciabile, soprattutto per la valutazione post-trattamento di aneurismi trattati con spirali.

Tale tipo di indagine, sia da un lato ha sicuramente aumentato il numero dei riscontri casuali di patologia aneurismatica, risulta piuttosto limitata nello studio degli aneurismi sanguinanti.

La RM infatti non è in grado di visualizzare il sangue subaracnoideo in fase acuta in quanto l'effetto diluente del liquor cefalo-rachidiano impedisce od ostacola la formazione di coaguli ed inoltre l'elevata pressione parziale di ossigeno vigente a livello liquorale rallenta la degradazione dell'emoglobina (non visibile alla RM in quanto priva di proprietà paramagnetiche) in metaemoglobina.

Essendo la maggior parte delle formazioni aneurismatiche localizzate a livello del poligono di Willis e comunque in sede sub aracnoidea, la loro riconoscibilità è maggiore nelle immagini T2 dipendenti, in quanto maggiore risulta il gradiente di contrasto tra liquor e formazione vascolare.

La RM e l'Angio-RM identificano la maggior parte degli aneurismi dei vasi della base cranica.

Gli aneurismi intracranici di significative dimensioni sono riconoscibili sulle immagini RM 'statiche' ma per l'interpretazione corretta della struttura vasale da cui originano, può essere indispensabile lo studio Angio-RM.

La tecnica più utilizzata per la valutazione della morfologia è la TOF ("time of flight", tempo di volo), in grado di documentare strutture vascolari dotate di elevato flusso.

Un importante limite della TOF è rappresentato dal ridotto volume di studio e soprattutto dalla ridotta definizione dei vasi arteriosi a livello della regione di studio per la progressiva saturazione dei protoni. E' inoltre noto che pattern complessi di flusso possono causare perdita di segnale a causa della saturazione degli spin e dispersione della fase, e quindi apparente riduzione del diametro del colletto e delle dimensioni assolute dell'aneurisma.

Lo studio si basa sulla valutazione 3D mediante MIP e VR: con queste ricostruzioni è possibile riconoscere aneurismi anche di dimensioni inferiori ai 3 mm. In passato, per ovviare a tali limiti, la sequenza TOF era integrata dalla PC (“phase contrast”), che offriva il vantaggio di una variabile sensibilità alla velocità, di una bassa sensibilità agli effetti di saturazione, e di una maggiore soppressione del background.

Una possibile soluzione del problema legato al flusso lento ed al defasamento degli spin nella TOF è l’uso del mezzo di contrasto , che riduce il T1 del sangue. Essa presenta tali vantaggi: 1) previene la saturazione del flusso (da turbolenza o da flusso lento); 2) permette lo studio di un volume maggiore sul piano coronale (dalle vertebrali alle pericallose); al contrario, la TOF deve essere orientata sul piano assiale, per ottimizzare il segnale derivante dal flusso;3) permette un più breve tempo di acquisizione (ridotto rischio di artefatti da movimento), rispetto alle acquisizioni TOF (della durata media di 5 minuti); 4) permette la visualizzazione di piccoli vasi, fornendo immagini simili a quelle angiografiche, in quanto il segnale vascolare dipende dalla concentrazione del contrasto al momento dell’acquisizione.

Esistono due principali tecniche: la tecnica dell’equilibrio e la tecnica del primo passaggio. La tecnica dell’equilibrio, si basa sul fatto che la concentrazione intravascolare del contrasto rimane relativamente uniforme per 30 minuti: ciò permette una risoluzione spaziale superiore rispetto alle TOF. La tecnica del primo passaggio (o dinamica) si basa sul transito iniziale del contrasto (da 30-60 msec fino a 20 sec.). Essa prevede l’impiego di sequenze 3D-GRE o 3D-FISP, ripetute più volte (in genere 3); l’iniezione endovenosa del contrasto inizia 10 secondi prima di acquisire il secondo volume di studio. Il primo volume viene anche usato come maschera per la sottrazione.

Il limite principale, oltre alla limitata risoluzione spaziale (migliorabile con sequenza ultra-fast ad alta definizione) e la mancanza di informazioni emodinamiche, rimane la sovrapposizione di strutture venose.

La recente introduzione tuttavia di mezzi di contrasto intravascolari rende attualmente possibile l'esecuzione di un esame Angio-RM ad una risoluzione inferiore al millimetro nella fase di equilibrio: ciò è reso possibile grazie al minore passaggio di contrasto nell'interstizio rispetto ai mezzi di contrasto convenzionali.⁽⁶⁾

ANGIOGRAFIA DIGITALE

L'angiografia digitale rappresenta la tecnica più accurata per lo studio degli aneurismi del circolo intracranico. E' una procedura invasiva nella quale, attraverso un accesso arterioso femorale o più raramente radiale, vengono introdotti cateteri diagnostici. Questi ultimi, grazie alle peculiari morfologie nella parte terminale permettono l'incannulamento del vaso di interesse. Tramite questa tecnica vengono pertanto iniettati boli di mezzo di contrasto del volume di 5-10cc al fine di opacizzare il distretto arterioso sede dell'aneurisma con contemporanea acquisizione da parte della apparecchiatura angiografica di una sequenza di immagini al fine di opacizzare il distretto arterioso sede dell'aneurisma. Questa tecnica consente lo studio accurato della lesione e del circolo intracranico, step irrinunciabile prima di intraprendere decisioni in merito al tipo e alle metodiche di intervento. Non tutti gli aneurismi diagnosticati alla AngioTC si giovano dell'esecuzione di una angiografia digitale: aneurismi ad altissimo rischio di rottura, scadente performance status del paziente e gravi patologie associate possono sconsigliarne l'impiego che è sempre basato sul rapporto rischio/beneficio. L'approccio metodologico impiegato per l'angiografia digitale è analogo a quello della procedura interventistica, descritta in seguito.

LA DIAGNOSI IN URGENZA

Quando un aneurisma si fissa, l'emorragia subaracnoidea può essere rilevabile alla TC. La somministrazione di mezzo di contrasto in corso di esame TC standard nel sospetto di aneurisma cerebrale non aggiunge informazioni rilevanti se non si esegue Angio-TC. Questa indagine è in grado di individuare il sangue a livello locale o diffuso nello spazio subaracnoideo o nell'ambito del parenchima cerebrale, oppure nel sistema ventricolare, in oltre il 90% dei casi e praticamente in tutti quelli nei quali l'emorragia è stata abbastanza grave da causare perdita di coscienza momentanea o persistente: questa dovrebbe essere, perciò, la prima indagine da intraprendere.

Il sangue può apparire come un'immagine sottile (iperdensità) lungo il tentorio, nella scissura silviana o in quelle adiacenti. Un'ampia raccolta localizzata di sangue subaracnoideo o un ematoma nel tessuto cerebrale o all'interno della scissura silviana indicano la vicinanza dell'aneurisma e la probabile regione in cui si svilupperà vasospasmo. La TC può dimostrare un idrocefalo coesistente e, se documenta con certezza la presenza di sangue sub aracnoideo, evita il ricorso alla rachicentesi.

In base all'aspetto della TC è possibile risalire alla sede aneurismatica:

Arteria Cerebrale Media(ACM): coagulo a forma di virgola nella scissura silviana, ematoma temporale o frontale, ematoma a livello dei gangli della base.

Arteria Carotide Interna-Arteria Comunicante Posteriore (ICA-ACoP): coagulo nella cisterna perimesencefalica, cisterna sovrasellare, scissura silviana, ematoma temporale.

Complesso Arteria Comunicante Anteriore (ACoA): coagulo nella scissura interemisferica, ematoma frontale, sangue nel terzo ventricolo, nei ventricoli laterali, ematoma nel cavo del setto pellucido.

Arteria Basilare (ABas): coagulo in cisterna pontina, interpeduncolare, sangue nel terzo e nel quarto ventricolo.

Arteria Cerebellare Postero-Inferiore (PICA): sangue isolato nel IV ventricolo e coagulo nella cisterna.

Giunzione Vertebro-Basilare dell'angolo ponto-cerebellare: emorragia vermiana.

In tutti gli altri casi, quando il quadro clinico suggerisce, ma non certifica la presenza di un'emorragia sub aracnoidea, deve essere eseguita una puntura lombare.

Tale raccomandazione nasce dal fatto che la TC (anche se eseguita nelle prime 12 ore) può essere negativa in circa il 2% dei pazienti con ESA. Diversamente il liquor risulta grossolanamente ematico nei primi 30 minuti dall'emorragia, con una concentrazione di emazie fino a 1 milione/mm³ ed oltre.

FOLLOW-UP NEURORADIOLOGICO

Nella valutazione dopo il trattamento, sia endovascolare quanto chirurgico degli aneurismi cerebrali, l'angiografia digitale rappresenta lo standard di riferimento.

In particolare, nel follow-up dopo il trattamento endovascolare, l'esame angiografico ha lo scopo di valutare la stabilità a lungo termine dell'esclusione dell'aneurisma o documentare eventuale ricanalizzazione della sacca.

L'Angio-TC è aggravata da oggettive limitazioni, in quanto gli artefatti da clips chirurgiche, spirali embolizzanti precludono la possibilità di un'adeguata valutazione.

L'Angio-RM con ricostruzioni TOF-3D è ampiamente impiegata nel follow-up delle lesioni trattate, soprattutto se di piccole che di medie dimensioni (2-15 mm). Essa è tuttavia limitata dalla possibilità di falsi negativi, legati al rallentamento del flusso nella sacca aneurismatica (fenomeno di saturazione), alla possibilità di turbolenza (defasamento intravoxel) e soprattutto alla presenza di spirali embolizzanti, con conseguenti artefatti di suscettibilità magnetica. Tuttavia essa risulta superiore all'Angio-TC.⁽⁹⁾ I Falsi positivi risultano invece legati alla presenza di coaguli intra o extra-luminali: in tal caso, la presenza di residui di metaemoglobina all'interno della sacca aneurismatica risulta difficilmente differenziabile dal flusso residuo endo-aneurismatico. Notevoli vantaggi invece nello studio post-trattamento sono offerti dalla tecnica dinamica dopo contrasto: grazie infatti alla possibilità di sottrazione delle immagini pre-contrastografiche, è possibile eliminare la contaminazione del T1 e quindi dei residui di metaemoglobina.^(6, 9)

ELABORAZIONE SOFTWARE PER LO STUDIO ANGIOARCHITETTURALE PRE E POST-IMPIANTO PROTESICO

Grazie ai notevoli progressi informatici è stato possibile eseguire elaborazioni software che consentano di riprodurre, mediante modellazione 3D, la morfologia dell'aneurisma e del vaso parente di ogni singolo caso trattato o da trattare. In aggiunta alla modellazione è possibile riprodurre l'impianto della protesi a diversione di flusso scegliendone le caratteristiche tecniche (diametro e lunghezza nominali) e valutandone le modificazioni quando posizionata nel sito sede della malformazione aneurismatica. Nel dipartimento di neuroradiologia interventistica della Federico II di Napoli è stato utilizzato il software di modellazione 3D Blender. L'utilità di tale implementazione è evidente sia prima che dopo la procedura:

Prima, simulando concretamente l'impianto protesico, è possibile scegliere al meglio il diversore più adatto al singolo paziente nell'ottica della sempre più attuale terapia "tailored", vale a dire su misura. Si ha infatti la possibilità di simulare la deposizione di protesi svariate misure e con differenti centraggi in rapporto all'aneurisma. Quest'ultima caratteristica risulta rilevante per quegli aneurismi che originano a breve distanza da vasi emergenti i quali possono essere risparmiati da un eventuale oblitterazione posizionando asimmetricamente la protesi in senso disto-proximale.

Dopo, mediante confronto con misurazioni derivanti da indagini angio-TC è possibile verificare di quanto l'effettivo posizionamento si discosta da quello atteso e ciò offre al singolo operatore notevoli spunti di miglioramento sia nell'interpretazione delle immagini neuroradiologiche sia sul campo operatorio.

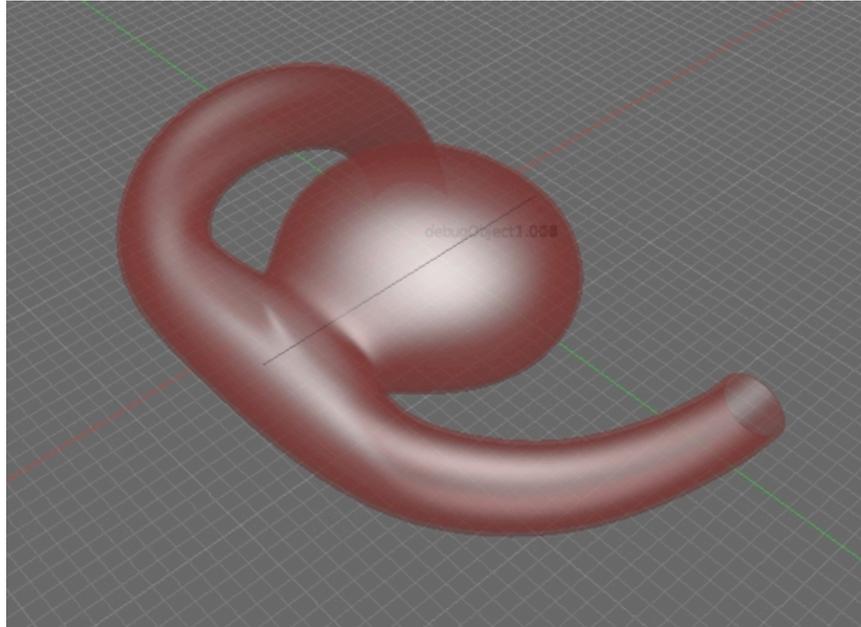


Fig1 Ricostruzione con modellazione 3D di un aneurisma a largo collo

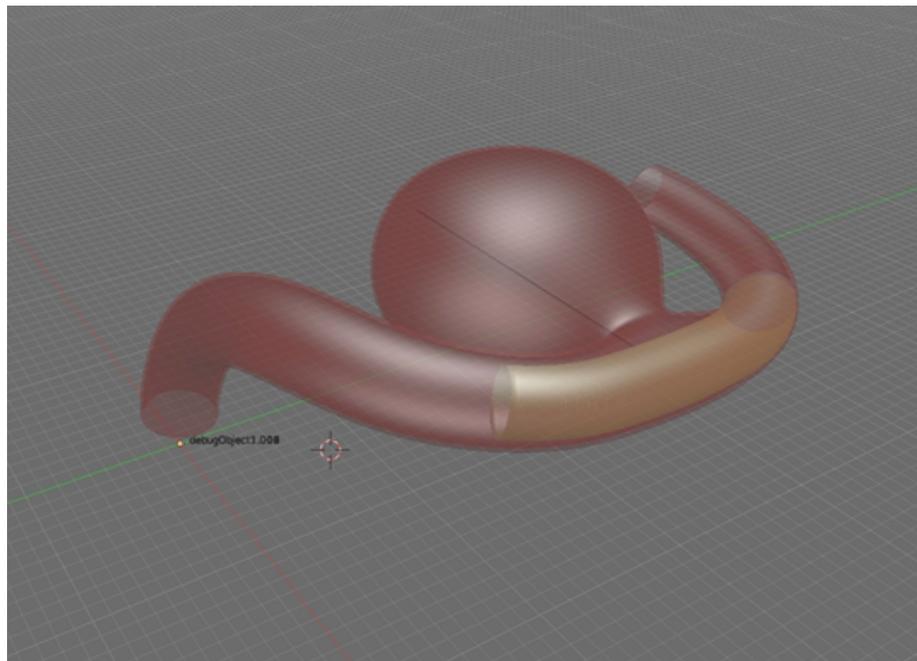


Fig2 Ricostruzione con modellazione 3D di aneurisma a collo stretto con protesizzazione

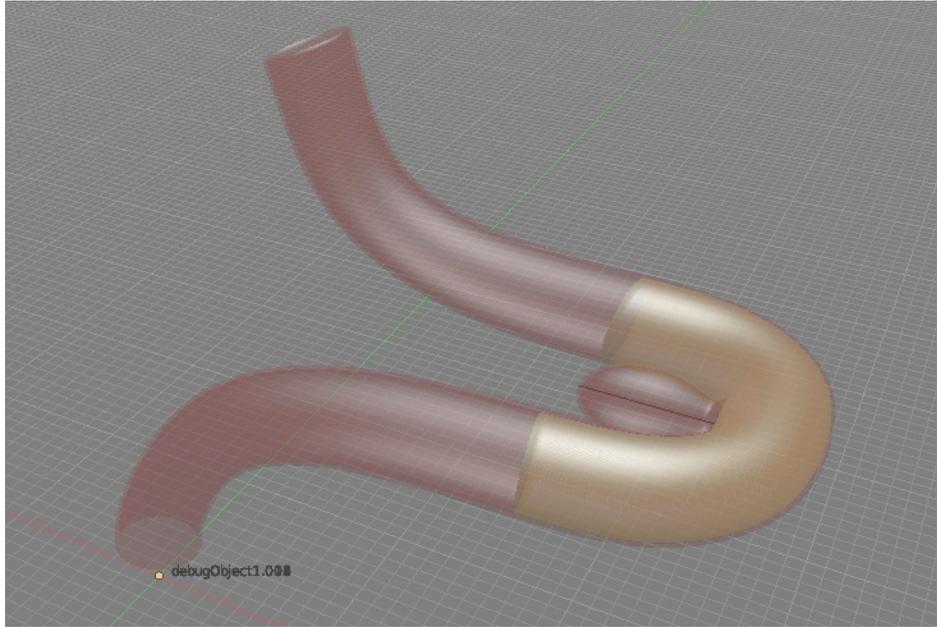


Fig2 esempio di ricostruzione con modellazione 3D di un aneurisma intracranico ed applicazione di protesi

STORIA DEL TRATTAMENTO DEGLI ANEURISMI INTRACRANICI

I primi studi effettuati sugli aneurismi intracranici risalgono al 1761 , con le osservazioni di Morgagni, che riportò la descrizione autoptica di un aneurisma intracranico non rotto e di Biumi, che nel 1778 descrisse un'emorragia subaracnoidea (ESA) da rottura di un aneurisma cerebrale.

Il primo trattamento di un aneurisma intracranico risale al 1885 quando Sir Victor Haden Horsley effettuò una legatura della arteria carotide interna. Nel 1923 Symonds coniò il termine di “emorragia subaracnoidea spontanea” e descrisse dettagliatamente i sintomi clinici ad essa correlata e l'aspetto emorragico del liquor cefalorachidiano in un paziente con ESA. La svolta diagnostica avvenne quattro anni più tardi, con l'invenzione dell'angiografia cerebrale da parte del portoghese Moniz. Mediante questa strumentazione fioccarono le procedure di apposizione di clip vascolari: Dott (1933), Tönnis(1936) e Dandy (1938).

Nel 1973 Cares introdusse il concetto dell'utilizzo di palloni distaccabili in lattice per l'occlusione degli aneurismi intracranici sospinti nel lume da cateteri magneticamente guidati. La prima embolizzazione di successo con pallone distaccabile fu effettuata da Serbinenko nel '73, e segnò la via del moderno trattamento endovascolare (14).

Nel 1970 Kessler descrisse il primo caso di occlusione della carotide interna in un paziente con aneurisma ed una fistola carotido-cavernosa, tramite l'utilizzo di un pallone non distaccabile; quattro anni dopo iniziò l'utilizzo di palloni distaccabili. Questa metodica, inizialmente utilizzata dai neurochirurghi, fu applicata da una nuova categoria di specialisti: i neuroradiologi interventisti. Dopo una iniziale fase nella quale i palloni venivano utilizzati per l'occlusione del vaso parente, si ebbe l'evoluzione della metodica e l'occlusione della sola sacca aneurismatica lasciando l'occlusione del vaso parente ad esclusivo appannaggio degli aneurismi giganti e fusiformi. L'utilizzo del pallone per gli

aneurismi non era scevro di rischi e perciò, nel giro di quattro anni, furono soppiantati da quello delle spirali e furono delineate le controindicazioni all'utilizzo dei palloni: aneurismi piccoli, aneurismi a colletto largo, durante la fase acuta di una emorragia subaracnoidea soprattutto in presenza di vasospasmo. I palloni venivano riempiti con idrossi-etil-metacrilato (HEMA); tale sostanza però aumentava la trasmissione dell'onda pressoria sistolica alla parete aneurismatica con alto rischio di sanguinamento post embolizzazione confermato da studi successivi.

Nel 1991 a New York il dott. Guglielmi ideò una spirale distaccabile di nuova generazione (GDC - Guglielmi Detachable Coil), molto morbida con la quale fu diminuito il rischio di lesione della parete della sacca aneurismatica e fu ulteriormente incrementata la percentuale di occlusione.

Tale dispositivo offriva molti vantaggi rispetto ai presidi utilizzati fino a quel momento; oltre al processo di trombosi da esse indotto (infatti il platino che le costituisce, essendo caricato positivamente, attrae gli elementi corpuscolati del sangue), il sistema aveva il vantaggio di consentire di ritirare e riposizionare la coil all'interno della sacca fino a quando non si otteneva un posizionamento ottimale (44). Dall'introduzione delle GDC molte sono state le spirali ideate, caratterizzate da una sempre maggiore deformabilità, per aumentare l'adattamento alla morfologia della sacca, alla possibilità di seguire delle conformazioni prestabilite o rivestite di materiali "bioattivi" che aumentano di volume in contatto col sangue. Il primo studio randomizzato che ha validato i risultati di tale tipo di approccio è l'ISAT (International Subarachnoid Aneurysm Trial) che mise per la prima volta a confronto i risultati ottenuti dall'approccio neurochirurgico e quelli derivanti dall'utilizzo di spirali introdotte per via endovascolare, in termini di risultati a breve e lungo termine, di morbilità e di mortalità. Esso mise in luce i grossi benefici derivanti da un approccio meno invasivo ma la minore stabilità della durata del trattamento a lungo termine.

In seguito all'introduzione delle spirali elettrostaccabili (coils), diversi sono stati i dispositivi introdotti per il trattamento endovascolare degli aneurismi intracranici. Due erano infatti i limiti dell'approccio con le singole spirali: la minore stabilità del risultato con la possibilità di ricanalizzazione nel tempo dell'aneurisma embolizzato (ISAT)(34) ed il rilascio delle coils in aneurismi a colletto largo (colletto >4 mm) per il consistente pericolo di migrazione delle stesse con occlusione del vaso parente.

L'approvazione nel 2008 di dispositivi a diversione di flusso (DF) deve essere considerata una grande innovazione, seconda solo cronologicamente all'introduzione delle spirali in platino.

I dispositivi a diversione di flusso (DF) sono protesi intracraniche autoespandibili a maglia molto fitta, composti da microfilamenti intrecciati di cui $\frac{3}{4}$ in cromo/cobalto ed il restante $\frac{1}{4}$ in platino/tungsteno. La loro funzione consiste nel ricostruire il lume originario del vaso. Dopo l'impianto, infatti, il DF provoca stasi ematica nella sacca aneurismatica causando trombosi dello stesso e, in un periodo variabile di 1-3 mesi riendotelizzazione alla base del colletto.

Grazie al loro profilo favorevole in termini di rischi/benefici grandi sono stati gli interessi delle case farmaceutiche multinazionali nell'offrire DF adatti ad ogni situazione. Oggi infatti, grazie ad un mercato in continua espansione, si hanno a disposizione numerose alternative per trattare un aneurisma intracranico mediante DF.

L'utilizzo di protesi endovascolari a diversione di flusso rivoluziona effettivamente il trattamento degli aneurismi intracranici. Il presupposto teorico è del tutto nuovo: dalla occlusione endovascolare al "remodelling" del vaso parente. Le principali innovazioni consistono: 1) Diversione di flusso dalla sacca aneurismatica con induzione di trombosi nella stessa; 2) Riendotelizzazione: fungendo da "impalcatura" attorno al colletto dell'aneurisma, viene favorita l'esclusione dello stesso dal circolo; 3) Preservazione del

flusso delle diramazioni 4) Flessibilità con possibilità di adattarsi alle tortuosità del
circolo intra-cranico.

APPROCCI ENDOVASCOLARI ATTUALI PER IL TRATTAMENTO DEGLI ANEURISMI INTRACRANICI: INDICAZIONI, METODICA D'ESECUZIONE E MATERIALI UTILIZZATI.

Mentre inizialmente la terapia endovascolare degli aneurismi intracranici era considerata una metodica di seconda scelta rispetto all'approccio extravascolare, attualmente, per la minore invasività, i minori rischi derivanti da una craniotomia e dalla manipolazione dei vasi intracranici e per il ridotto rischio di infezioni, essa rappresenta una valida alternativa ad essa, soprattutto per i pazienti ad alto rischio chirurgico (3, 4, 13, 15, 14).

Gli obiettivi dell'occlusione per via endovascolare degli aneurismi sono quattro:

- Bloccare un sanguinamento in atto
- Evitare un eventuale risanguinamento
- Determinare l'esclusione della sacca dal circolo
- Garantire la durata nel tempo del risultato

Il trattamento endovascolare degli aneurismi intracranici può essere diviso in due categorie: occlusione del vaso dal quale si diparte l'aneurisma e occlusione del solo aneurisma.

OCCLUSIONE DEL VASO DI ORIGINE

1. INDICAZIONI:

Le indicazioni all'occlusione del vaso di origini sono al giorno d'oggi limitate e riservate esclusivamente agli aneurismi inoperabili. Tali indicazioni si sono ulteriormente ridotte dopo l'introduzione dei dispositivi a diversione di flusso . Tali

dispositivi presentano infatti indicazioni sovrapponibili ed hanno il vantaggio di preservare il vaso che in passato sarebbe dovuto essere necessariamente sacrificato.

tab. 1: indicazioni all'occlusione del vaso parente

Aneurismi giganti (diametro >25mm), wide necks e pareti calcifiche	La morfologia e le pareti sottili e calcifiche rendono difficoltosa e rischiosa l'apposizione di spirali. Inoltre si ha una maggiore percentuale di riperfusione della sacca.
Aneurismi fusiformi	La terapia elettiva di tali malformazioni è l'occlusione prossimale del vaso parente
Aneurismi distali del circolo di Willis su vasi piccoli	Tale condizione rende difficoltoso sia l'approccio endovascolare che l'esposizione chirurgica
Pseudoaneurismi postraumatici ed infettivi	La parete di tali lesioni è troppo fragile con alto rischio di perforazione intraprocedurale. Essi inoltre si localizzano su vasi distali ben compensati dal circolo controlaterale.
Fallimento della terapia embolizzante	In seguito a ricanalizzazione post-embolizzazione degli aneurismi si ricorre al sacrificio del vaso di origine.

2. MATERIALI UTILIZZATI:

I materiali impiegati sono storicamente dei palloncini staccabili che, una volta posizionati in sede, garantiscono l'occlusione carotidea in maniera efficace ma non sempre duratura. Infatti la complicità più frequentemente riscontrata per questo tipo di device è la riduzione di calibro dovuta al loro parziale sgonfiaggio⁽⁸⁾. Negli ultimi anni è divenuto comune il sistema di occlusione mediante "plug" vascolari (Amplatzer vascular plug). Esso consiste in una rete di una lega di nichel e titanio rivestita di PTFE. Tale dispositivo, giunto ormai alla 4° generazione, una volta posizionato consente un

rallentamento unitamente a una turbolenza di flusso in grado di garantire una efficiente trombizzazione e successiva occlusione del vaso parente.



Fig. 1: Amplatzer plug per l'occlusione del vaso di origine.

EMBOLIZZAZIONE DELL'ANEURISMA

L'embolizzazione della sacca aneurismatica può essere attuata con spirali, palloni (abbandonati per l'impossibilità di occludere totalmente aneurismi di morfologia non sferica), liquidi embolizzanti e protesi a diversione di flusso

EMBOLIZZAZIONE CON SPIRALI

Il trattamento endovascolare degli aneurismi intracranici con l'utilizzo di spirali è la metodica ideale in quanto permette l'isolamento della sacca aneurismatica (occlusione anatomica), senza compromettere la circolazione intracranica, e protegge il paziente dalla futura rottura della lesione

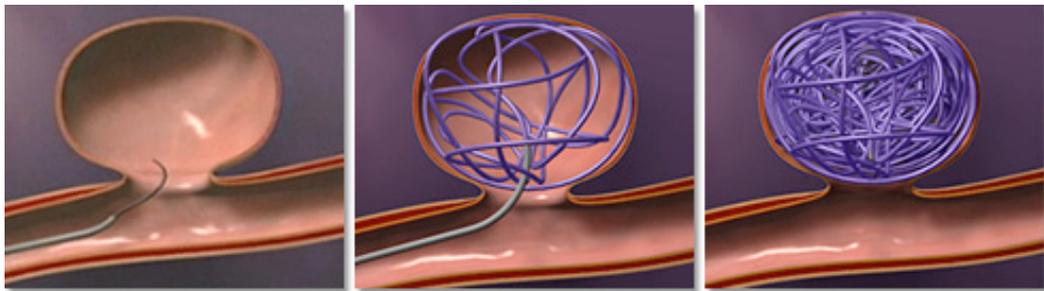


Fig.2: fasi dell'embolizzazione con spirali.

1. INDICAZIONI:

Aneurismi del circolo posteriore	Tale localizzazione aumenta i rischi e le difficoltà tecniche associate ad un approccio per via craniotomia.
Condizioni mediche associate ed età avanzata	Tali da controindicare un intervento neurochirurgico.
Pazienti in condizioni scadenti dopo un ESA	Pazienti con grado Hunt&Hess IV e V o con vasospasmo post-ESA tale da impedire un approccio extravascolare.
Pazienti con aneurismi multipli	Onde evitare una craniotomia bilaterale.
Fallimento dell'approccio neurochirurgico	Per gli aneurismi giudicati non-clippabili dopo esposizione chirurgica
Pazienti con sintomi di effetto massa	L'embolizzazione si è dimostrata sortire una remissione dei sintomi.

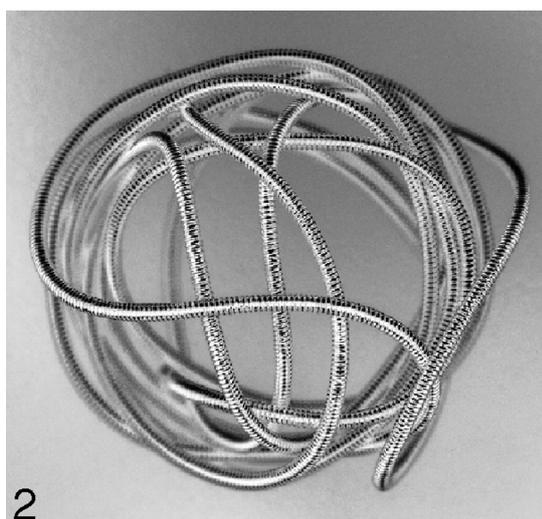


Fig 3 spirale GDC Guglielmi detachable coil

La scelta del trattamento, chirurgico od endovascolare, può scaturire dall'aspetto angio-architetturale dell'aneurisma (13). L'angiografia rotazionale tridimensionale con sottrazione può, in modo chiaro, mostrare la morfologia dell'aneurisma e favorire la scelta dell'approccio terapeutico più adeguato. Nel caso in cui l'aneurisma sia suscettibile di trattamento endovascolare questo è quello di prima scelta, come ben chiarito dallo studio ISAT (20). Alcuni parametri, ben valutabili tramite un preventivo

studio con angiografia e TC con somministrazione di mezzo di contrasto e ricostruzioni 3D, MIP ed MPR, devono essere valutati prima dell'approccio terapeutico in quanto determinanti la riuscita dello stesso.

PARAMETRI DA VALUTARE NEL TRATTAMENTO EMBOLIZZANTE CON SPIRALI

- Colletto largo: gli aneurismi con colletto >4mm sono suscettibili di trattamento embolizzante previa apposizione di uno stent alla base dell'aneurisma o al remodelling onde favorire il compattamento del materiale embolizzante (coil) e la sua permanenza in sede, evitando migrazione di materiale eterologo nel vaso che potrebbe essere causa di trombosi locale e tromboembolia nel circolo intracranico (9, 13).

La tecnica del remodelling, introdotta da Moret e dai suoi collaboratori⁽²³⁾ consiste nell'insufflare un sottile palloncino nel vaso di origine lungo il colletto dell'aneurisma, durante il posizionamento ed il susseguente distacco di spirali. L'aiuto del palloncino tiene conto del rimodellamento temporaneo dell'aneurisma a colletto largo durante il rilascio delle spirali. Tale metodica richiede inizialmente il posizionamento di un micro catetere con un palloncino non staccabile nell'arteria di origine lungo il colletto dell'aneurisma. Un altro micro-catetere è posizionato nella sacca aneurismatica a palloncino sgonfio. Il palloncino viene gonfiato prima di rilasciare la spirale e poi, prima del distacco della spirale, è delicatamente sgonfiato così che la stabilità della massa delle spirali possa essere valutata. Questa procedura viene ripetuta per ogni successiva spirale. Il palloncino serve per due propositi durante l'embolizzazione: anzitutto per stabilizzare il micro-catetere nell'aneurisma durante il posizionamento della spirale, in secondo

luogo per forzare la spirale ad assumere la forma tridimensionale dell'aneurisma senza ledere il vaso di origine.

In letteratura è riportata una percentuale di fallimento del 10%, con tasso di morbilità oscillante tra l'1% ed il 5% collegato principalmente a fenomeni tromboembolici.

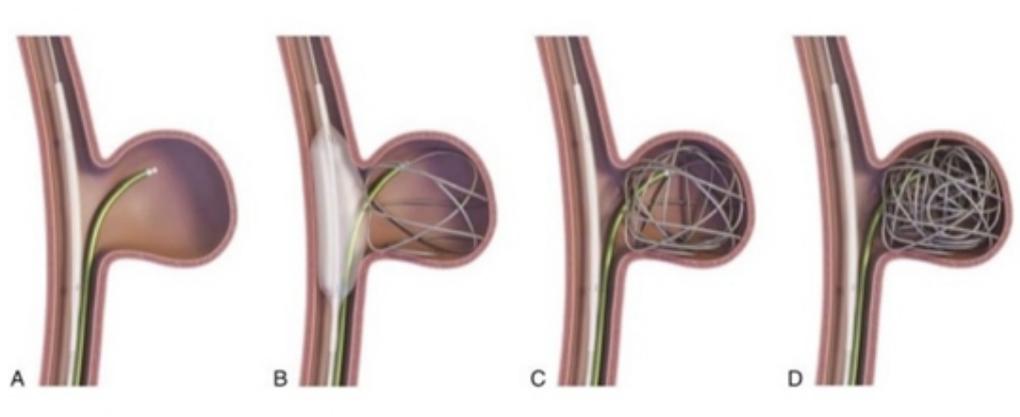


Figura 3 balloon assisted coiling

Lo *stent assisted coiling*^(24,25) è una ulteriore tecnica utilizzata per il trattamento degli aneurismi a colletto largo, oltre che per il trattamento degli aneurismi giganti e dissecanti. L'apposizione di uno stent in corrispondenza del colletto previene la protrusione delle spirali nel vaso e può aiutare a prevenire la ricanalizzazione dell'aneurisma.

Il primo stent ideato per il circolo intracranico era in Nitinolo (una lega di nickel e titanio che assume una predeterminata configurazione in condizioni appropriate). Tale materiale flessibile consente allo stent di raggiungere i vasi tortuosi del circolo intracranico e di attraversare efficacemente l'ingresso delle diramazioni, dove la maggior parte degli aneurismi nascono. La procedura consiste nel posizionamento dello stent nell'arteria d'origine lungo il colletto dell'aneurisma; un micro-catetere viene poi fatto scorrere attraverso le maglie dello stent nella sacca dell'aneurisma, e dopo sono inserite le coils. Alternativamente, può essere prima inserito il microcatetere nella sacca

aneurismatica e poi posizionato lo stent lungo l'ampio collo della lesione. Ciò imprigiona il micro-catetere nell'aneurisma, aiutando a stabilizzare lo stesso, durante il rilascio delle spirali. Lo svantaggio è il potenziale rischio di rimuovere o danneggiare lo stent alla rimozione del micro catetere. Stent sempre più avanzati consentono una facilità di impiego maggiore e un minore rischio di complicanze; gli stent oggi più impiegati sono il LEO ed il Solitaire. Un rivoluzionario sistema di coiling stent assisted è rappresentato dall'impiego del pCONus, uno stent a maglie molto larghe con peculiari terminazioni a "cono gelato" che consentono l'embolizzazione con spirali anche di aneurismi di biforcazione lasciando pervi i vasi alla base. In questo caso il microcatetere percorre longitudinalmente lo stent anziché attraversarne le maglie.

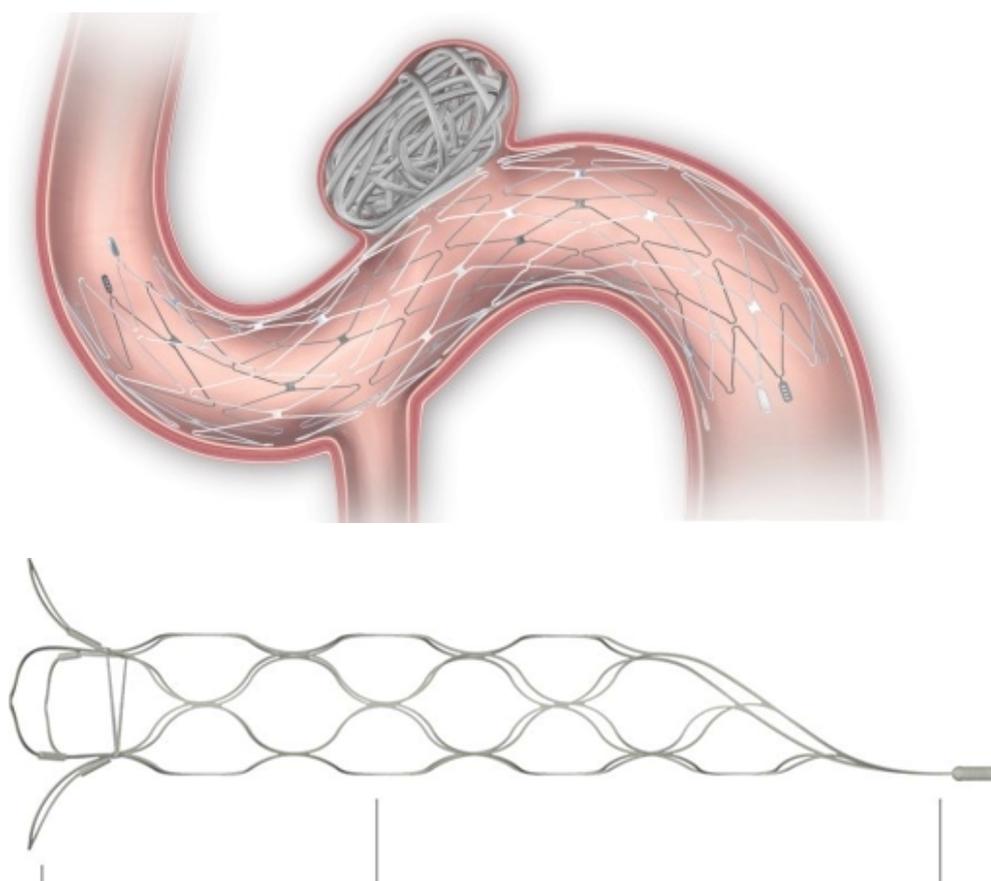


Figura 4 stent assisted coiling (in alto) e il pCONus stent (in basso)

- Rapporto sacca/colletto (aneurysm shape): se il colletto è piccolo in confronto al diametro massimo della sacca, con un rapporto di 1:3 o maggiore, l'aneurisma è suscettibile di trattamento con spirali. Nel caso in cui il rapporto sia nell'ordine di 1:1 o 1:2 si rende necessario il ricorrere a dispositivi, stent o palloni autoespandibili (stent/balloon assisted coiling), in grado di creare un colletto artificiale.
- Dimensioni assolute dell'aneurisma: aneurismi grandi (ø 15-25mm) o giganti (ø>25mm) devono essere valutati caso per caso: aneurismi grandi, ma soprattutto quelli giganti hanno spesso pareti sottili e fragili. Ciò aumenta il rischio di rottura per stress indotto dalle stesse spirali.
- Localizzazione: essa molto spesso è la determinante nella scelta del tipo di trattamento, alcuni siti, quali soprattutto la biforcazione dalla cerebrale media o gli aneurismi localizzati a livello dei rami terminali, rendono difficoltoso questo tipo di approccio.
- Presenza di trombi instabili all'interno della sacca: essa non è una controindicazione al trattamento con spirali ma aumenta il rischio di fenomeni tromboembolici inter e peri-procedurali; inoltre la presenza del trombo, soprattutto se di grandi dimensioni, potrebbe ostacolare il corretto posizionamento delle spirali all'interno della sacca.

2. MATERIALI UTILIZZATI:

- Catetere
- Guida per il catetere
- Microcatetere
- Microguida
- Materiali per embolizzazione

3. CONTROINDICAZIONI:

- Patologie note della coagulazione non controllabili
- Allergia nota o sospetta all'eparina o al mezzo di contrasto
- Insufficienza renale (controindicazione relativa)
- Anatomia sfavorevole del vaso di origine
- Nascita di un vaso dalla sacca

4. COMPLICANZE:

- Tromboembolismo
- Rottura della sacca
- Ematoma nella sede del cataterismo
- Migrazione e rottura di spirali nel circolo
- Vasospasmo

LIQUIDI EMBOLIZZANTI

L'utilizzo di liquidi embolizzanti, in sostituzione delle colle cianoacrilate, per il trattamento delle malformazioni artero-venose, ha spinto alcuni Autori all'utilizzo di tali materiali per il trattamento degli aneurismi intracranici.

Tale liquido embolizzante, detto **Onyx®**, è composto da due sostanze: il dimetilsolfossido (**DMSO**) ed un copolimero adesivo biocompatibile: l'etilenvinilalcol (**EVOH**)

Parallelamente alla tecnica di rimodellamento, anche per l' **Onyx®** è necessario l'utilizzo di un pallone o di uno stent, per evitare che il liquido possa fuoriuscire nel vaso di origine, determinando temibili complicanze tromboemboliche.



Fig.4 embolizzazione con liquidi

PROTESI ENDOVASCOLARE A DIVERSIONE DI FLUSSO (DF)

I primi dispositivi a diversione di flusso (DF) (*SILK- Balt Extrusion, Montmorency, France, e PED- EV3, Chestnut Medical*) hanno completamente rivoluzionato il trattamento degli aneurismi del circolo intracranico. L'alta percentuale di ricanalizzazione aneurismatica dopo trattamento con spirali metalliche o con altri stent ha sottolineato la necessità di una completa ricostruzione funzionale della parete vasale. Il loro impiego dura ormai da svariati anni, ciò ha permesso di trarre non solo le prime considerazioni in termini di efficacia ma anche di valutare la stabilità del risultato a lungo termine.

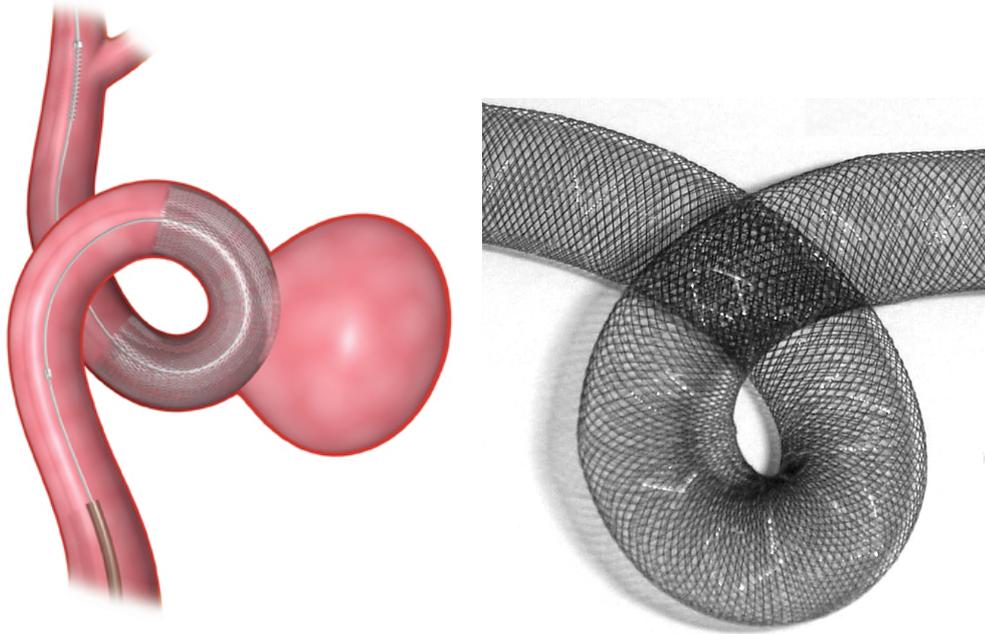


Fig1 A sinistra Diversore di flusso deposto: si noti l'ampia base d'impianto dell'aneurisma. A destra il Balt SILK introdotto nel 2008.

Dal momento della loro introduzione molti modelli di diversori sono stati proposti sul mercato al fine di esplorare un ambito che, in termini di ricerca ed efficacia clinica, era ed è ancora in continua espansione. Infatti: la possibilità di ricattare la protesi una volta posizionata rappresenta un indubbio vantaggio per l'operatore. Inizialmente la ricatturabilità non era sempre scontata (PED di 1° generazione). Oggi la ricatturabilità fino al 70-80% è una caratteristica di tutti i diversori in commercio (PED 2° generazione, Fred ad esempio). Degno di nota è il nuovo Phenox P64₍₂₆₎ che consente una completa ricatturabilità (100%). Lo stesso Phenox p64 essendo dotato di 64 microfilamenti e dunque offrendo una rete a maglie particolarmente fitte dovrebbe evidenziare una migliore efficienza di riendotelizzazione. Un altro innovativo diversore nato è il FRED₍₂₇₎ (Microvention) costituito da un doppio strato: quello esterno, più lungo, per una stabilità meccanica migliore e uno interno, più corto, dotato di effetto di diversione da centrare sulla malformazione aneurismatica. Infine degna di nota la protesi

Surpass₍₂₈₎ (Stryker), recentemente messa a disposizione degli operatori, che vanta una più alta densità di filamenti (72) e di una tracking force dichiarata significativamente inferiore rispetto alle protesi FRED (del 34%) e rispetto alle protesi PED (del 64%), parametri che dovrebbero auspicare una migliore esperienza in termini di intervento e un migliore outcome clinico.

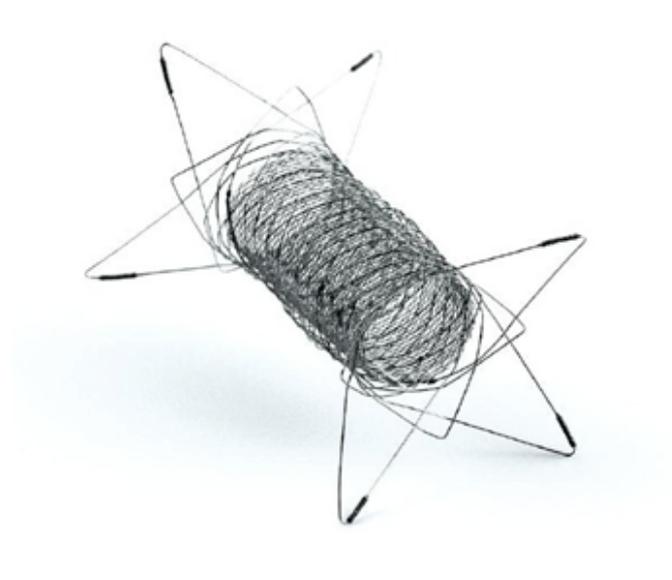


Figura 2 il doppio strato del Terumo FRED

1. INDICAZIONI:

Aneurismi small, large e giant (wide necks) del circolo anteriore e posteriore	Sebbene le maggiori casistiche utilizzino i DF prevalentemente del trattamento di aneurismi del circolo anteriore (ICA sovraclinoidea e intracavernosa), tali dispositivi possono essere utilizzati praticamente in qualunque distretto del circolo intracranico
Aneurismi fusiformi e circonferenziali	L'apposizione del DF permette una ricostruzione della parete vasale sfiancata.
Aneurismi blood-blister like	Tale condizione rende difficoltoso sia l'approccio endovascolare con spirali che l'esposizione chirurgica. Il DF rappresenterebbe l'unico presidio in grado di risolvere tale condizione
Fallimento della terapia embolizzante	In seguito a ricanalizzazione post-embolizzazione degli aneurismi.

2. MATERIALI UTILIZZATI:

- Catetere
- Guida per il catetere
- Microcatetere
- Microguida
- Dispositivo per occlusione (Diversore di Flusso)

3. CONTROINDICAZIONI

- Patologie note della coagulazione non controllabili
- Allergia nota o sospetta all'eparina o al mezzo di contrasto
- Insufficienza renale (controindicazione relativa)
- Anatomia sfavorevole del vaso di origine

4. COMPLICANZE⁽²²⁾

- Emorragiche:
 - Perforazione del vaso da parte della guida
 - Emorragia intracerebrale da doppia antiaggregazione.
 - Rottura ritardata dell'aneurisma dopo il trattamento.
- Ischemiche:
 - Occlusione del vaso parente.
 - Trombosi intra-stent.

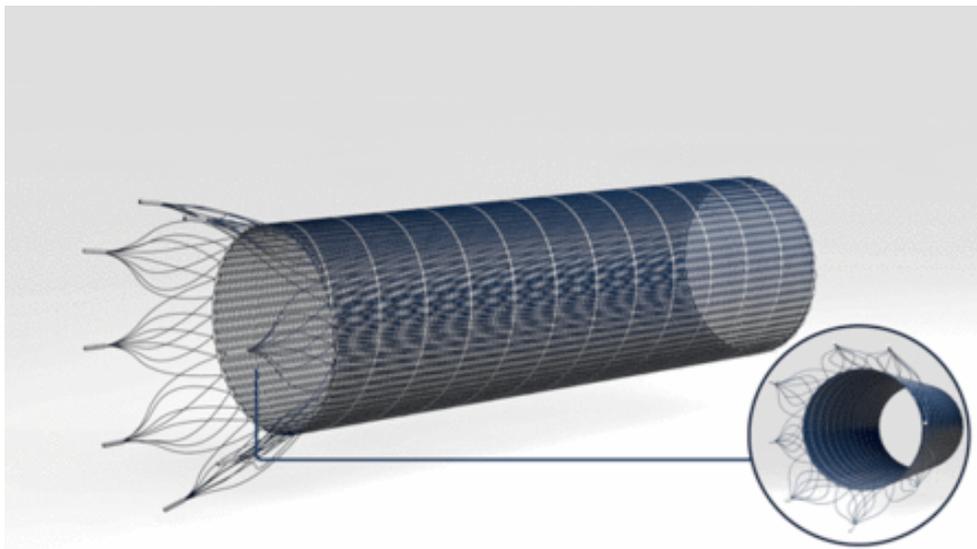


Fig3 dettaglio sulle maglie del Phenox p64, la sua morfologia consente un' efficiente riendotelizzazione vasale

EVIDENZE SCIENTIFICHE SULL'UTILIZZO DEI DIVERSORI DI FLUSSO

Numerose sono in letteratura le evidenze che rimarcano dell'utilizzo dei diversioni di flusso, in termini di stabilità del risultato e di superiorità all'approccio con spirali, specialmente nei casi di colletto largo.

A titolo esemplificativo si riportano recenti metanalisi che forniscono un quadro quanto più possibile ampio sulla attuale impiego in letteratura delle protesi a diversione di flusso:

- 1) **Metanalisi di Ignacio Arrese, Spagna**
- 2) **La metanalisi di Waleed Brinjikji, Texas**
- 3) **La metanalisi italiana di Briganti et al**

1) **Metanalisi di Ignacio Arrese, Spagna** ⁽¹⁶⁾

Tale metanalisi sistematica ha incluso studi con casistiche di almeno 10 pazienti analizzando mortalità morbilità e outcome del trattamento endovascolare mediante flow diverter. Sono stati inclusi 18 studi nei quali sono stati posizionati PED e SILK in numero variabile per un totale di 897 pazienti portatori di 1018 aneurismi. Dalla metanalisi si evince come l'eterogeneità dei risultati è ampia ed è probabilmente legata alla ridotta casistica di ogni studio. Gli studi con una numerosità molto bassa (15 casi o meno) mostrano una percentuale di complicanze maggiore mentre casistiche più ampie mostrano in taluni casi percentuali di complicanze elevate e in altri ridotte. Questo probabilmente è legato al fatto che i piccoli studi vengono pubblicati più facilmente se mostrano un alto tasso di complicanze mentre gli studi più grandi vengono pubblicati ugualmente. La metanalisi ha analizzato separatamente le casistiche nelle quali viene adoperata la protesi SILK rispetto a quelle nelle quali si è adoperata la protesi PED. In tal modo è stato possibile ottenere confronti in merito a queste due protesi basandosi su

più review. Dall'analisi si evince come alcuni autori riferiscono un rischio di rottura che non varia se si impiega la protesi SILK al posto del trattamento conservativo, questo però è necessario valutarlo con studi con numerosità maggiore. In merito si pone l'attenzione sullo studio FIAT (Flow Diversion in intracranial Aneurysm Treatment) che vanta di una più ampia casistica e dovrebbe terminare nel 2017.

In merito alla protesi SILK è stato inoltre evidenziato un minore tasso di occlusione completa, tuttavia questa evidenza non correla con l'aumentato rischio di emorragia. Nessuno studio incluso riporta invece un maggiore rischio emorragico e una minore efficacia in termini di occlusione in riferimento alla protesi PED.

Infine nel 70% dei casi si osserva una occlusione dell'aneurisma a 6 mesi dalla procedura e una morbimortalità media del 10%, rivelando un buon tasso di successo associato a un rischio tutt'altro che trascurabile.

2) **La metanalisi di Waleed Brinjikji, Texas** ⁽¹⁷⁾

Waleed Brinjikji et al hanno raccolto 29 studi comprendenti 1451 pazienti portatori di 1654 aneurismi. Si è osservato un tasso di occlusione a 6 mesi del 76% (variabile tra il 55% e il 95%) con una morbilità del 5% e una mortalità del 4% (emorragia subaracnoidea). Dunque l'utilizzo di diversori di flusso è efficace ma le percentuali di morbilità e mortalità non sono trascurabili. In numerosi casi si è osservato emorragia intraparenchimale e la localizzazione degli aneurismi nel circolo posteriore. Questo indica che gli operatori devono selezionare accuratamente gli aneurismi da candidare a questo tipo di trattamento (specie per quelli grandi e giganti del circolo posteriore). La metanalisi inoltre evidenzia come anche gli aneurismi più grandi hanno un tasso di occlusione elevato a differenza del dogma che vuole che quelli più piccoli hanno sempre un tasso di occlusione migliore. Inoltre l'emorragia subaracnoidea tardiva (>1mese) è

rara (2%) mentre è frequentemente, quando si verifica, una complicanza post-procedurale ed è classicamente legata ad aneurismi di grandi dimensioni.

L'emorragia intraparenchimale associata al trattamento con protesi a diversione di flusso non ha eziologia nota, sono state proposte come cause le alterazioni emodinamiche indotte dalla loro deposizione, la doppia terapia antiaggregante e la trasformazione da ictus ischemico ad emorragico.

3) **La metanalisi italiana di Briganti et al**

Briganti et al hanno valutato casistiche presenti in letteratura in merito alla deposizione di protesi a diversione di flusso dal 2009 a dicembre 2014. La metanalisi comprende 1483 pazienti portatori di 1704 aneurismi. La metanalisi analizza l'outcome e le complicanze dell'impiego di tali protesi allo scopo di definirne l'efficacia e la sicurezza. Si evince come tali protesi rappresentino una strategia valida per aneurismi non rotti specie se localizzati a livello della carotide interna, arterie vertebrali e arteria basilare, per aneurismi fusiformi e dissecanti, per aneurismi saccolari a largo colletto e a basso rapporto sacca/colletto. Si è osservato che la percentuale di occlusione cresce progressivamente col passare del tempo (per una percentuale di occlusione complessiva osservata dell' 81,5%). Tuttavia le complicanze non sono trascurabili: l'ischemia (4,1%), l'emorragia (2,9%), la morbilità neurologica (3,5%), la mortalità (3,4%) sono i principali limiti di questa tecnica.

Inoltre la selezione dei pazienti è molto importante per la riduzione del rischio di mortalità e morbilità (performance status scadente, localizzazione nel circolo posteriore e aneurismi giganti sono associati a un peggiore outcome). Tuttavia la metodica risulta ancor più valida se l'intervento neurochirurgico e l'impiego di spirali si rende impossibile.

**I DISPOSITIVI A DIVERSIONE DI FLUSSO PER IL
TRATTAMENTO DEGLI ANEURISMI DEL CIRCOLO
INTRACRANICO: RISULTATI A LUNGO TERMINE IN 35
PAZIENTI ⁽¹⁰⁾**

INTRODUZIONE

L'approvazione delle prime protesi a diversione di flusso (SILK e PED) hanno aperto la strada al trattamento di aneurismi in sedi prima difficilmente aggredibili dal punto di vista endovascolare. La loro caratteristica però è la necessità di tempo affinché si abbia la completa esclusione dal circolo della sacca aneurismatica con ricostruzione della neo-intima e dunque riendotelizzazione. Pertanto si rende indispensabile uno studio a lungo termine che consenta di valutare un fattore chiave: la stabilità del risultato. Ciò è ancor più importante se si considera che il trattamento si espleta frequentemente nei confronti di pazienti sotto i 50 anni (media 53.9anni, età tra 32 e 74 nel presente studio)

MATERIALI E METODI

SELEZIONE DEI PAZIENTI

Nel periodo compreso tra Novembre 2008 e Giugno 2012, presso l'Unità di Neuroradiologia Interventistica dell'Università "Federico II" di Napoli, sono stati trattati 35 pazienti, portatori di 39 aneurismi del circolo intracranico. (*Tab.1*)

Tutti i pazienti hanno ricevuto un follow up per almeno di 4,5 anni dall'impianto della protesi, con casi di controlli a lungo termine a distanza di 7 anni.

SU 35 pazienti 5 di essi hanno ricevuto diagnosi a causa di un recente sanguinamento che ha determinato un ESA. In 15 pazienti è stata fatta diagnosi neuroradiologica incidentale, senza alcun sintomo riferibile alla presenza dell'aneurisma. In 8 era presente cefalea mentre in 5 di essi sintomi neurologici da compressione. Gli ultimi due hanno mostrato sintomi relativi ad ischemia.

La localizzazione degli aneurismi (Tabella 2) è prevalentemente nel circolo anteriore (37/39) con grande prevalenza del tratto sopraclinoideo della carotide interna (26 casi). Più frequentemente gli aneurismi sono piccoli (82%), più raramente grandi (15,3%) o giganti (2,6%). La tabella 2 riassume i trattamenti praticati. La protesi a diversione di flusso è stato l'unico trattamento in 32 casi, in 2 pazienti la protesi è stata impiantata dopo fallimento di una precedente embolizzazione con spirali (ricanalizzazione). In un paziente un PED è stato deposto dopo un'altra protesi (LEO). I primi 5 pazienti sono stati trattati con protesi SILK (introdotta per prima sul mercato) mentre i successivi 30 pazienti sono stati trattati con protesi PED, scelta per via della maggiore forza radiale offerta. In 32 pazienti è stato impiantata una protesi per trattare un singolo aneurisma, in 2 sono è stata impiantata un singola protesi per trattare 2 aneurismi adiacenti, infine in un paziente sono state impiantate 2 protesi per trattare 3 aneurismi (due adiacenti e uno controlaterale)

TERAPIA PRE E POST-TRATTAMENTO

Tutte le procedure sono state eseguite in anestesia generale dallo stesso neuroradiologo interventista (F.B.). La tabella 7 mostra i trattamenti standard pre e post-trattamento. Nel caso di un Emorragia sub aracnoidea è stato somministrato clopidogrel

450mg al posto della doppia antiaggregazione (Clopidogrel+ASA). In una paziente con nota resistenza al Clopidogrel, confermata dal test VerifyNow, è stato somministrato Prasugrel. Durante la procedura è stata impiegata infusione venosa di eparina al fine di mantenere un ACT (activated clotting time) >250-300s. Nel post-trattamento il periodo nel quale mantenere la doppia antiaggregazione si è dimostrato essere variabile tra 3 e 6 mesi. In un caso sanguinamenti nasali minori a causa di ipersensibilità hanno richiesto la sostituzione del Clopidogrel con la Ticlopidina (500mg/giorno)

Tab.7

Terapia pre-trattamento	Terapia post-trattamento
<ul style="list-style-type: none"> • Clopidogrel 75 mg+ASA 150 mg/die per 3-5giorni antecedenti al trattamento • Oppure carico di Clopidogrel 450 mg 4 ore prima del trattamento (ESA) 	<ul style="list-style-type: none"> • Clopidogrel 75 mg+ASA 100 mg/die fino all'occlusione dell'aneurisma. • ASA da continuare a vita.

STUDIO NEURORADIOLOGICO PRE-TRATTAMENTO

I pazienti sono stati studiati in fase preoperatoria con esame Angio-TC; sono stati valutati, tramite ricostruzioni MPR (Multi Planar Reconstruction), MIP (Maximum Intensity Projection) e VR (Volume Rendering), i diametri del vaso a monte e a valle del colletto aneurismatico e la lunghezza del tratto da ricostruire, al fine di identificare le dimensioni ottimali del dispositivo da impiantare. I dati anatomici sono stati successivamente confermati con esame angiografico.

L'esame angiografico viene completato con manovra di compressione per valutare la pervietà ed il compenso emodinamico dell'arteria comunicante anteriore.

LA PROCEDURA INTERVENTISTICA

Successivamente alla terapia pre-trattamento indicata è stata avviata la procedura nei seguenti termini:

L'intero intervento è stato eseguito con Eparinizzazione sistemica; un bolo di Eparina (70 UIxKg) è stato iniettato e.v. prima di posizionare il catetere portante in corrispondenza della carotide interna e successivamente è stata mantenuta la perfusione con soluzione fisiologica eparinizzata. Una volta posizionata la microguida oltre il colletto aneurismatico, il microcatere è fatto avanzare su di essa e, raggiunta la corretta posizione distale, si è proceduti al rilascio. La scelta tra i due dispositivi (SILK o PED) è stata fatta in base all'esperienza del singolo operatore.

Nella nostra serie, dopo il completo rilascio del dispositivo, il controllo angiografico ha mostrato immediata stasi del contrasto nella sacca aneurismatica in 24 pazienti (75%). Al termine della procedura è stato applicato sistema di chiusura endovascolare nel sito di introduzione dei cateteri (arteria femorale).

Tutti i pazienti hanno eseguito controllo clinico e pressorio costante nelle prime 24 ore dopo la procedura.

PROGRAMMAZIONE DEL FOLLOW-UP

Il follow-up neuroradiologico è stato effettuato mediante esame angiografico a 1, 3, 6 e 12 mesi dopo il trattamento. La risonanza magnetica con sequenze angiografiche è stata effettuata annualmente. Successivamente sono stati effettuati controlli con tempi variabili tra i 24 e i 62 mesi.

RISULTATI

Problemi peri-procedurali sono stati osservati in 4 pazienti. In uno con aneurisma intra-cavernoso a colletto largo della carotide interna la deposizione del SILK è stata impossibile a causa della sua intromissione nella sacca, pertanto è stato apposto un LEO stent e, dopo un mese, un PED è stato impiantato all'interno del device LEO. In un secondo paziente con rottura di microspire del PED, la protesi è stata rimossa attraverso il sistema GooseNeck (Covidien) senza problemi clinici. In un terzo paziente con un piccolo aneurisma carotido-oftalmico si è verificato uno spasmo con riduzione distale del diametro della protesi. Dopo numerosi tentativi di dilatazione con pallone, e dopo aver verificato l'efficienza del compenso controlaterale, si è optato per la chiusura della carotide interna mediante spirali. La procedura non ha portato sequele neurologiche. In un quarto paziente si è assistita a un pseudo-aneurisma femorale, risolto mediante medicazione compressiva.

Problemi post-procedurali precoci sono stati osservati in 2 pazienti che hanno presentato deficit neurologici. Un caso di aneurisma di cerebrale media ha mostrato afasia, un secondo con aneurisma di arteria cerebellare superiori ha mostrato un lento

risveglio. Entrambi i casi sono stati trattati con Abciximab (Reopro) con completa risoluzione dei sintomi.

Non si sono verificate nè rotture aneurismatiche precoci o tardive, nè emorragie sub-aracnoidee o parenchimali né problematiche ischemiche.

Occlusione aneurismatica e fattori correlati (tabelle 3 e 4)

L'occlusione è stata valutata in 38 aneurismi (il caso nel quale è stata necessaria la chiusura della arteria carotide interna non è stato considerato).

L'occlusione completa è stata ottenuta in 37/38 aneurismi. In un solo caso si è verificata una parziale occlusione (aneurisma di M1). Dunque per gli aneurismi di carotide interna è stata ottenuta l'occlusione in tutti i casi, in maniera alquanto celere, mentre i tempi sono stati variabili per gli aneurismi localizzati a livello della arteria comunicante posteriore, SCA, PICA ed arteria cerebellare media.

Nel caso di parziale occlusione la sacca aneurismatica dava origine a un vaso.

La tempistica di occlusione è stata: in 24 casi entro 3 mesi, tra 3 e 6 mesi in 9 casi, a 12 mesi in un caso, a 18 mesi in un altro caso, ed a 24 mesi in due casi. Nel caso di chiusura a 18 mesi (trattasi di un aneurisma gigante) il ritardo di occlusione è probabilmente legato a un sovradimensionamento del PED che ha causato una diminuzione dell'effetto di diversione.

In tabella 4 è riportata la correlazione tra tempo di occlusione e la dimensione del colletto. Non si evidenzia una differenza significativa in termini di dimensione in rapporto con il tempo di occlusione eccetto che per quello occlusosi a 18 mesi, unico caso di aneurisma gigante.

Il rapporto colletto/sacca (variabile tra 0.5 e 1) mostra invece una netta distribuzione: quelli con rapporto ridotto hanno ottenuto una occlusione entro 3 mesi, quelli con

rapporto più ampio tra 3 e 6 mesi (o oltre) o addirittura hanno ottenuto solo una occlusione parziale.

Pertanto i dati dimostrano come una completa occlusione dopo trattamento con protesi a diversione di flusso è meno probabile per aneurismi siti in arteria cerebrale media, per quelli con colletto più largo e per quelli nei quali un vaso prende origine direttamente dalla sacca dello stesso.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Il trattamento embolizzante degli aneurismi intracranici con spirali in platino è considerato sicuro ma la probabilità di ricanalizzazione è elevata specialmente in quelli a sfavorevole rapporto colletto/sacca (50%). Al fine di migliorare la stabilità e la percentuale di occlusione completa è stato proposto e messo in atto l'embolizzazione con spirali assistita da stent. Seppur promettente sulla carta, nella pratica anche questa tecnica ha dimostrato un rate di occlusione completa relativamente basso con frequenze di riabilitazioni tali da non giustificarne l'impiego di routine.

Le protesi a diversione di flusso sono state inizialmente impiegate per il trattamento di aneurismi giganti e dissecanti al fine di determinare la ricostruzione del vaso. Nonostante l'enfasi iniziale sono stati riportati numerosi effetti avversi: rottura ritardata dell'aneurisma, emorragie intra-parenchimali e problematiche tecniche di impianto.

Molti studi mono e multicentrici hanno riportato l'esperienza dell'impiego di protesi a diversione di flusso (Tabella 5). Berge et al (Francia) hanno riportato una casistica di 77aneurismi in 65pazienti con morbidità del 7.8% e mortalità del 3%. Nello studio canadese su 97 pazienti che ranno ricevuto l'impianto di PED in 7 diversi centri, O'Kelly et al hanno registrato un tasso di morbidità del 4.3% e un tasso di mortalità del

6.4%. Nello studio multicentrico italiano, Briganti et al hanno riscontrato una morbilità del 3,7% e una mortalità del 5,9%.

Ci sono vari fattori da considerare quando vengono analizzati i risultati di un'esperienza relativa al trattamento con DF: localizzazione e dimensione dell'aneurisma, dimensione del colletto, rapporto colletto/sacca e l'eventuale origine di un vaso dalla sacca aneurismatica.

L'entità e il tempo con il quale si verifica l'occlusione dell'aneurisma è stato valutato in numerosi studi. Una review di 29 studi in letteratura Brinjikji et hanno osservato che il 76% di occlusione completa in 6 mesi. Nella nostra casistica di 39 aneurismi abbiamo riscontrato l'86,8% di occlusione a 6 mesi. I migliori risultati della nostra casistica sono dovuti al fatto che le procedure sono state eseguite sempre dallo stesso operatore, inoltre i 3 aneurismi non occlusi completamente mostravano un ramo dipartente dalla sacca e la casistica include un caso di aneurisma gigante e 2 casi di aneurisma del circolo posteriore.

Inoltre il nostro studio conferma che la percentuale di occlusione non è legata alle dimensioni dell'aneurisma bensì alla dimensione del colletto e al rapporto colletto/sacca.

Infatti in termini di localizzazione gli aneurismi dell'arteria carotide interna e di quelli del circolo del Willis sembrano occludersi più facilmente di quelli dell'arteria cerebrale media. Per quanto riguarda quelli del circolo posteriore non è possibile trarre conclusioni a causa dell'esiguo numero di casi.

Tutto considerato i risultati derivanti dall'impiego di diversori di flusso sono nettamente migliori rispetto a quelli derivanti dall'impiego di altre metodiche (49-95% e 43-76% rispettivamente) (tabella 5 e 6)

In ogni caso, in base ai risultati ottenuti dal presente studio, raccomandiamo l'utilizzo di protesi a diversione di flusso per aneurismi siti nel sifone carotideo e in quelli a largo colletto. Per quanto riguarda aneurismi posti più distalmente, come quelli della arteria

cerebrale media o quelli nei quali la sacca da vita ad un vaso, l'impiego delle protesi a diversione di flusso trova una più debole indicazione.

Svariati problemi tecnici possono verificarsi durante la procedura di impianto di un diversore di flusso, specialmente se si tratta di aneurismi giganti a colletto largo. Le protesi SILK possono andare in contro a coartazione a causa della scarsa forza radiale, a causa di un errato dimensionamento la protesi può migrare oppure a causa del colletto largo in aneurismi giganti la stessa può immettersi nella sacca.

Inoltre il trattamento di embolizzazione di aneurismi intracranici con diversori di flusso non è scevro da rischi, Brijikji et al hanno riscontrato un tasso di mortalità tra lo 0 e il 7% e di morbidità tra lo 0 e il 12% su una revisione di 29 studi. Le principali problematiche post-procedurali riscontrate sono state: emorragia subaracnoidea, emorragia parenchimale, stroke ischemico e rottura tardiva.

Inoltre la protesi a diversione di flusso non risolve il problema del rapido modificarsi del flusso intra-sacca che determina un altrettanto rapida aggregazione piastrinica con potenziale rottura di parete. Al fine di evitare ciò è stato proposto l'aggiunta di spirali, ma questo non ha ridotto la percentuale di rotture.

Nonostante ciò nella nostra casistica non abbiamo osservato né eventi ischemici né eventi emorragici post-procedurali

In conclusione, la protesi a diversione di flusso è considerabile sicura ed efficace nel trattare aneurismi intracranici avendo mostrato un alta percentuale di occlusione combinata con un basso rischio di complicanze. In particolare ne raccomandiamo l'impiego principalmente per aneurismi a colletto largo siti nel sifone dell'arteria carotide interna dove dovrebbe essere considerata la metodica di prima scelta. Al contrario, per quanto riguarda gli aneurismi del circolo posteriore, il loro impianto dovrebbe essere evitato, specialmente se sono comprese le arterie perforanti, a causa dell'alto tasso di eventi ischemici.

Diversori di flusso di ultima generazione, grazie ai loro miglioramenti in termini di forma e materiali, probabilmente possono ridurre l'incidenza di eventi tecnici avversi.

Tabella 1 Tipi di protesi endovascolari (35 pazienti)

Tipo di protesi	PED	30 (85,7%)
	SILK	5 (14,3%)
Protesi aggiunte	DF	32 (91,4%)
	Precedente deposizione di spirali	2 (5,7%)
	Precedente protesi non DF	1 (2,9%)

Tabella 2 Caratteristiche clinico-radiologiche (35 pazienti portatori di 39 aneurismi)

Sesso	29 (82,9%) F 6 (17,1%) M	
Età	32-74 anni (media 53,9anni)	
Presentazione clinica	Rottura 5 (14,3%) Hunt-Hess 1 (3 pazienti) Hunt-Hess 1A (2 pazienti) Senza precedente emorragia 30 (85,7%) Asintomatica 15 (50%) Cefalea 8 (26,7%) Cranial nervy Ischemia 1 (3,3%) T.I.A 1 (3,3%)	
Localizzazione aneurisma (39)	Sopraclinoideo (CI)	26 (66,7%)
	Cavernoso (CI)	2 (5,1%)
	PCoA	4 (10,2%)
	ACM	5 (12,9%)
	ACS	1 (2,6%)
	ACPI	1 (2,6%)
	Piccolo (<10mm)	32 (82%)
	Grande (11-25mm)	6 (15,3%)
	Gigante (>25mm)	1 (2,6%)
Rapporto colletto/sacca (39 aneurismi)	0.5	2 (5.1%)
	0.6	4 (10.3%)
	0.7	9 (23.1%)
	0.8	5 (12.8%)
	0.9	11 (28.2%)
	1.0	7 (17.9%)
	fusiforme	1 (2.6%)

CI: arteria carotide interna; PCoA: arteria comunicante posteriore ACM: arteria cerebrale media ACS: arteria cerebellare superiore ACPI: arteria cerebellare postero-inferiore

Tabella 3 Dati sull'occlusione di 38 aneurismi

Tasso di occlusione (38)	Completa	37 (97.1%)		
	Parziale	1 (2.9%)		
Tempo per la occlusione completa (37)	Entro 3 mesi	24 (68.5%)		
	tra 3 e 6 mesi	9 (25.7%)		
	tra 6 e 12 mesi	1 (2.9%)		
	tra 12 e 18 mesi	1 (2.9%)		
	tra 18 e 24 mesi	2 (5.8%)		
Occlusione completa in base alla sede		N casi	Occlusione completa	Occlusione parziale
	Sopraclinoideo (CI)	25	25	-
	Cavernoso (CI)	2	2	-
	PCoA	4	4	-
	ACM	5	4	1
	ACS	1	1	-
	ACPI	1	1	-
	totale	38	37	1

Tabella 4 Correlazione del tempo di occlusione con la dimensione dell'aneurisma e il colletto (38 aneurismi)

Occlusione e tempistica	Num casi	Dimensione aneurisma			Rapporto colletto/sacca						
		Pic	Gra	Gig	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1.0	fus
Completo <3mesi	24	20	4	-	2	4	5	4	5	3	1
Completo 3-6mesi	9	7	2	-	-	-	1	-	5	-	-
Completo 12mesi	1	1	-	-	-	-	-	-	1	-	-
Completo 18mesi	1	-	-	1	-	-	-	-	1	-	-
Completo 24mesi	2	2	-	-	-	-	-	1	-	1	-
Parziale 48mesi	1									1	
	38	31	6	1	2	3	6	5	12	5	1

Pic: piccolo Gra: grande Gig: Gigante Fus: Fusiforme

*Tabella 5 Dati relativi a casistiche di trattamento di aneurismi intracranici mediante
protesi a diversione di flusso*

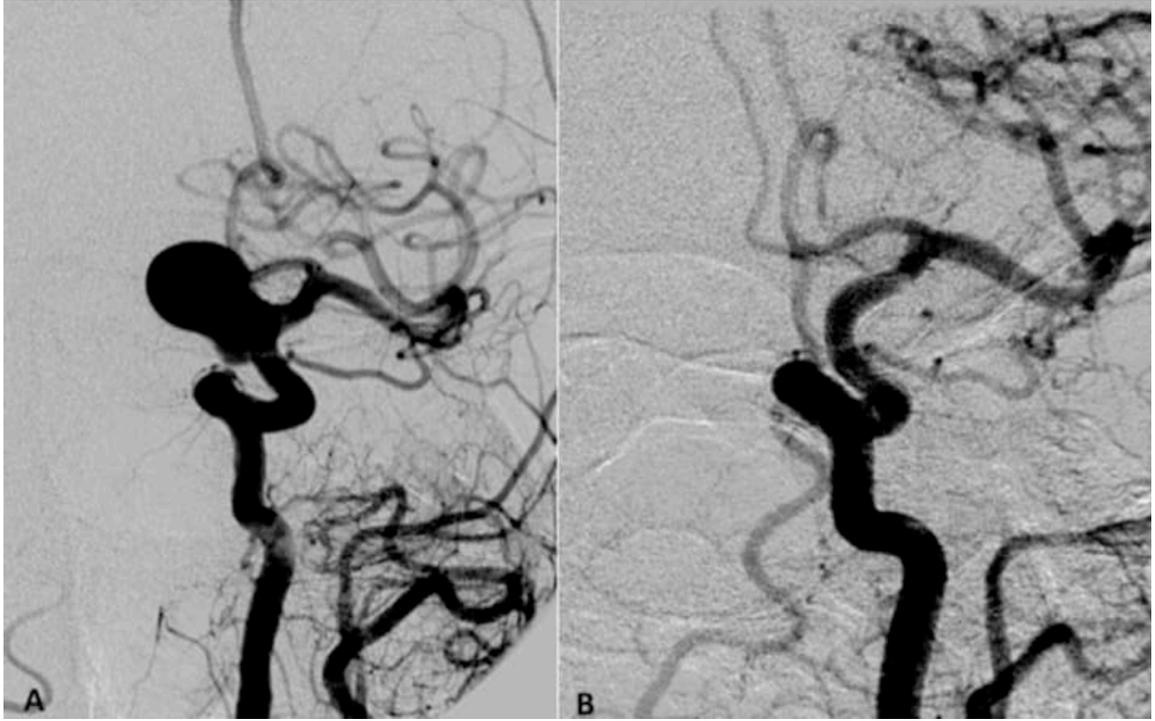
Autore/anno	N. aneurismi trattati	Tasso di completa occlusione	Morbidity	Mortalità
Lylyk 2009	63	95%	0%	0%
Byrne 2010	70	49%	4%	8%
Leonardi 2011	25	60%	4%	12%
Berge 2012	77	68%	7.8%	3%
Briganti 2012	295	85%	3.7%	5.9%
McAuliffe 2012	57	85.7%	0%	0%
Piano 2012	104	86%	3%	3%
Saatci 2012	251	91.2%	2%	0.5%
Yu 2012	178	84%	3.5%	
O'Kelly 2013	109	83%	4.3%	6.4%

*Tabella 6 Dati di casistiche di trattamento di aneurismi intracranici trattati senza
l'impiego di diversori di flusso*

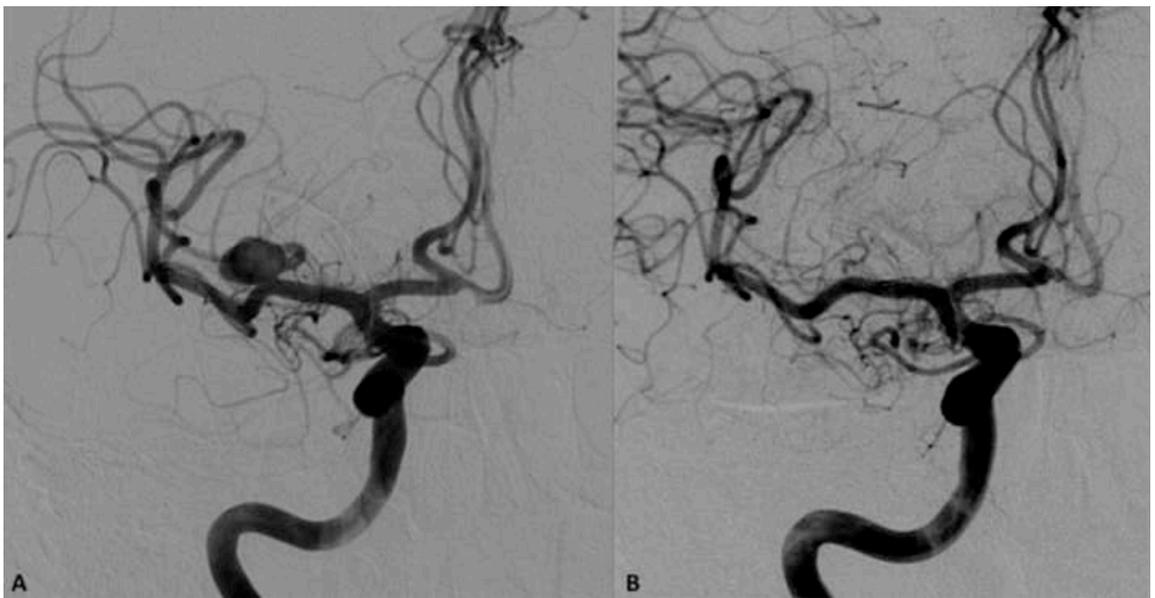
Autore/anno	Protesi	Tasso di completa occlusione	Morbidity	Mortalità
Kis 2007	Leo	43%	0%	5.2%
Yang 2008	Neuroform+spirali	52%	0%	1.2%
Mocco 2009	Enterprise	76%	2.8%	2%
Fiorella 2010	Neuroform	48.2%	5.3%	2.8%
Piotin 2010	Neuroform, Leo, Enterprise, Solo, Wingspan Silk, PED, Cerebrence, Libertè	63.5%	7.4%	4.6%
Maldonado	Neuroform+spirali	64.7%	2.9%	

APPENDICE ICONOGRAFICA

Donna 68anni con aneurisma carotido-oftalmico 12mm (A). Controllo angiografico dopo un mese dal trattamento: occlusione completa (B).



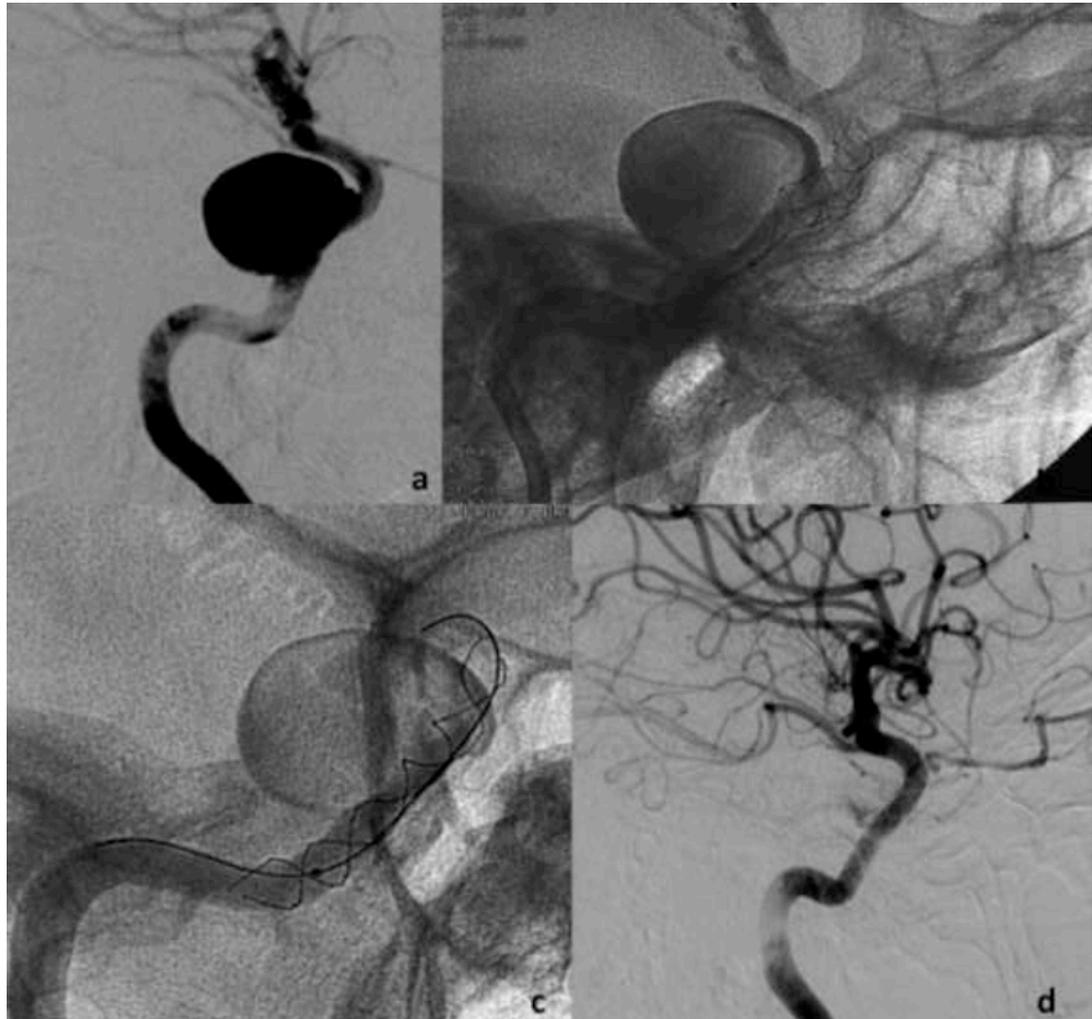
Donna di 67 anni con aneurisma di arteria cerebrale media (A). Controllo angiografico a 6 mesi dal trattamento (B): occlusione completa



Donna di 61 anni con aneurisma gigante (26x22mm) parzialmente trombizzato di arteria carotide interna (A). Controllo angiografico a destra a 18 mesi mostra la completa occlusione (B).



Donna di 45 anni con un aneurisma intracavernoso grande (20x14mm) ed a largo colletto di carotide interna (A). La protesi SILK è stata rimossa per via della sua caduta all'interno della sacca (B). Inserimento di un LEO stent (C). Inserimento successivo di una protesi PED all'interno della prima un mese dopo(D).



BIBLIOGRAFIA

1. C. Vega, M.D. Jeremiah: Intracranial Aneurism: Current Evidence and Clinical Practice. *American Family Physician* August 15, 2002. Vol 66, Number 4
2. Blaser, Salzman, Katzman: Aneurismal subarachnoid Hemorrhage. *Osborn: Diagnosting imaging (Brain)*. AMIRSYS 2004
3. J. V. Byrne: The aneurism “clip or coil” debate. *Acta Neurochirurgica* (2006) 148: 115-120
4. ISUIA: Unruptured intracranial aneurism: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *The Lancet*, vol 362 july12, 2003
5. Krex D, Röhl H, König IR, Ziegler A, Schackert HK, Schackert G. Tissue inhibitor of metalloproteinases-1, -2, and -3 polymorphisms in a white population with intracranial aneurysms. *Stroke*. 2003 Dec; 34(12):2817-21.
6. F. Briganti, F.Maiuri: Terapia endovascolare degli aneurismi intracranici, Ed.2008. *E.L.I. Editore*
7. F. Briganti, F. Tortora, A. Elefante: Emorragia subaracnoidea in presenza di aneurismi multipli. *Rivista di Neuroradiologia* 16 (suppl 2): 153-155, 2003
8. David A.Scott – Peter Keston – Philip White – Robin Sellar : Vascular Plug for ICA occlusion in cavernous carotid aneurysms: technical note. *Neurordiology* 2008
9. Chen YC, Sun ZK, Li MH, Li YD, Wang W, Tan HQ, Gu BX, Chen SW: The clinical value of MRA at 3.0 T for the diagnosis and therapeutic planning of patients with subarachnoid haemorrhage. *Eur Radiol*. 2012 Mar 28
10. Francesco Briganti, Manuela Napoli, Giuseppe Leone, Mariano Marseglia, Giuseppe Mariniello, Ferdinando Caranci, Fabio Tortora, Francesco Maiuri: Treatment of intracranial aneurysms by flow diverter devices: Long Term results from a single center, *European Journal of Radiology* 2014

11. Dammert S, Krings T, Moller-Hartmann W, Ueffing E, Hans FJ, Willmes K, Mull M, Thron A: Detection of intracranial aneurysms with multislice CT: comparison with conventional angiography. *Neuroradiology*. 2004 Jun;46(6):427-34.
12. J.V. Byrne, G. Guglielmi: *Endovascular Treatment of Intracranial Aneurism*. Springer
13. M. Forsting: *Intracranial Vascular Malformation and Aneurysm*. Springer.
14. A.J.Moore & D.W.Newell: *Neurosurgery* (Springer, 2005)
15. M. Leonardi. Trattamento endovascolare e chirurgico degli aneurismi intracranici. *Rivista di Neuroradiologia* 2003; 16 (Suppl.2): 136-137
16. Ignacio Arrese, Rosario Sarabia, Rebeca Pintado, Miguel Delgado-Rodriguez: Flow diverter Devices for intracranial aneurysms: systematic review and meta-analysis. *Neurosurgery*. August 2013
17. Waleed Brinjikji, Mohammad H.Murad, Giuseppe Lanzino, Harry J.Cloft and David F.Kallmes: Endovascular Treatment of intracranial aneurysms with flow diverters: a meta-analysis. *Stroke*. Jan 2013
18. D.F.Kallmes, YH Ding, D.Dai, R. Kadirvel; DA Lewis; HJ Cloft: A New Endoluminal Flow-Disrupting Device for Treatment of Saccular Aneurysms. *Stroke*. (2007); 38:2346-2352
19. J. van Gijn: Subarachnoid hemorrhage. *The Lancet*, Vol 369, Issue 9558, 27 January 2007- 2 January 2007, 306-318.
20. A. J. Molyneux: International subarachnoid aneurismal trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysm: a randomized comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *The Lancet*; Vol 366 September 3, 2005
21. G. Scotti : *Manuale di Neuroradiologia diagnostica e terapeutica*. Masson
22. F.Briganti, M.Napoli, F.Tortora, D.Solari, M.Bergui, E.Boccardi, E. Cagliari, L.Castellan, F.Causin et al.: Italian experience with flow diverter devices for intracranial

- aneurysms treatment: periprocedural complication from 25 centers. *Neuroradiology*. 2012 May 9.
23. J. Moret, C. Cognard, A. Weil, L. Castaings, A. Rey: Reconstruction technic in the treatment of wide-neck intracranial aneurysms. Long-term angiographic and clinical results. Apropos of 56 cases. *J Neuroradiol*. 1997 Jun;24(1):30-44.
24. EZ Mangubat , AK Johnson , KM Keigher , DK Lopes : Initial Experience with Neuroform EZ in the Treatment of Wide-neck Cerebral Aneurysms. *Neurointervention*. 2012 Feb;7(1):34-9. Epub 2012 Feb 29
25. D. Fiorella, FC Albuquerque, H. Woo, PA Rasmussen, TJ Masaryk, CG McDougall: Neuroform stent assisted aneurysm treatment: evolving treatment strategies, complications and results of long term follow up. *J NeuroIntervent Surg* (2009).doi:10.1136/jnis.2009.000521.
26. Briganti F., Leone, G., Marseglia M, Cicala D, Caranci F, Maiuri F.: p64 flow modulation device in the treatment of intracranial aneurysms: initial experience and technical aspects. *J Neurointerv Surgery*, 2015
27. Mohlenbruch MA, Herweh C, Jestaedt L, Schoneberger S, Ringleb PA, Bendszus M, Pham M: The FRED Flow-diverter stent for intracranial aneurysms: Clinical study to assess safety and efficacy. *Am J Neuroradiol*, 2015
28. Wakhloo AK, Lylyk P, de Vries J, Taschner C, Lundquist J, Biondi A, Hartmann M, Szikora I, Pierot L, Sakai N, Imamura H, Sourour N, Rennie I, Skalej M, Beuing O, Bonafé A, Mery F, Turjman F, Brouwer P, Boccardi E, Valvassori L, Derakhshani S, Litzenberg MW, Gounis MJ; Surpass Study Group : Surpass flow diverter in the treatment of intracranial aneurysms: a prospective multicenter study. *Am J Neuroradiology*, 2015