

Aus der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Diagnostische und Interventionelle Neuro-
radiologie

Behandlung zerebraler Aneurysmen mit Stents hoher
Maschendichte – mittelfristige Ergebnisse und Follow-up

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Breu, Anna-Katharina

2018

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. U. Ernemann

2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Morgalla

Tag der Disputation: 08.03.2018

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	7
Tabellenverzeichnis	8
Verzeichnis der Abkürzungen	9
1. Einleitung.....	11
1.1. Intrakranielle Aneurysmen	11
1.1.1. Epidemiologie	12
1.1.2. Aneurysmakonfiguration	13
1.1.3. Ätiologie und Pathogenese.....	14
1.1.4. Neurologische Symptome	14
1.1.5. Diagnostik und Bildgebung.....	17
1.2. Behandlungsmöglichkeiten	18
1.2.1. Neurochirurgische Therapie	19
1.2.2. Endovaskuläre Therapie.....	19
1.2.2.1. Medikation.....	21
1.2.2.2. Verschluss des Trägergefäßes	24
1.2.2.3. Ballon- und Coilembolisation.....	25
1.2.2.4. Stent- oder Ballongestütztes Coiling	27
1.2.2.5. Stent mit hoher Maschendichte / Flow Diverter	29
1.3. Zielsetzung der Arbeit	31

2. Material und Methoden	33
2.1. Studiendesign	33
2.2. Patientenkollektiv	33
2.3. Indikation.....	34
2.4. Responderstatus für Aspirin und Clopidogrel.....	35
2.5. Intervention	37
2.5.1. Technik, Gerätedaten und Zubehör.....	37
2.5.2. SILK® Flow Diverter und Pipeline Embolization Device®	40
2.6. Medikation.....	41
2.7. Follow-up.....	42
2.8. Software und Statistische Auswertung.....	42
3. Ergebnisse	44
3.1. Klinische Daten	44
3.1.1. Symptome	44
3.1.2. Befundlokalisierung, -ausdehnung und -beschaffenheit.....	47
3.1.3. Kardiovaskuläre Risikofaktoren	48
3.2. Technischer Erfolg	48
3.3. Verschlussrate	49
3.4. Neurologische Konsequenzen und Effekte	52
3.5. Komplikationen.....	54

4. Diskussion.....	58
5. Zusammenfassung	70
Literaturverzeichnis	72
Erklärung zum Eigenanteil.....	79
Veröffentlichung	80
Danksagung	81

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Histologisches Bild eines intrakraniellen Aneurysmas [1].....	11
Abbildung 2: Aneurysmakonfigurationen (nach [8]).....	13
Abbildung 3: Topografische Nähe intrakranieller Gefäße und Hirnnerven [14] .	15
Abbildung 4: Aktivierung von Clopidogrel [43]	23
Abbildung 5: Schemazeichnung Stent gestütztes Coiling in sackförmigem (a, b) und fusiformen (d, e) Aneurysma (nach [8])	28
Abbildung 6: Prinzip der Flussumleitung [75]	30
Abbildung 7: Mikrokatheter, Führungsdraht und SILK (ab medica® Deutschland GmbH & Co. KG).....	39
Abbildung 8: SILK+® 4x40 (ab medica® Deutschland GmbH & Co. KG)	40
Abbildung 9: Patientin Nr. 20; teilweise verkalktes Riesenaneurysma [83].....	47
Abbildung 10: Postinterventionelle Stenose (Patient Nr. 25) [83].....	55
Abbildung 11: Transition Zone (TZ) [93].....	61
Abbildung 12: Variabilität in der Metalldeckung in Gefäßwindung [93].....	63
Abbildung 13: Bildung eines Kollateralkreislaufes bei aus der Aneurysmabasis entspringendem Gefäß [93].....	65

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Hunt und Hess-Klassifikation [17].....	16
Tabelle 2: Flow Diverter von Februar 2009 bis November 2013	34
Tabelle 3: Referenzwerte des TRAPtests® am UKT für Aspirin	36
Tabelle 4: Referenzwerte des TRAPtests® am UKT für Clopidogrel	37
Tabelle 5: Hunt und Hess-Klassifikation der Patienten mit SAB.....	45
Tabelle 6: Augenärztliche Befunde [83].....	46
Tabelle 7: Beste Ergebnisse nach der O’Kelly-Marotta-Skala (OKM) im gesamten Follow-up Zeitraum [83]	51
Tabelle 8: Zeitpunkt (in Monaten) des Erreichens OKM Grad D [83]	51
Tabelle 9: Klinischer Behandlungseffekt [83].....	54
Tabelle 10: Komplikationen im Verlauf [83]	56
Tabelle 11: Patientenkollektiv [83].....	57

Verzeichnis der Abkürzungen

A.	Arterie
AB	A. basilaris
Abb.	Abbildung
ACI	A. carotis interna
ADP	Adenosintriphosphat
ASS	Acetylsalicylsäure
AV	A. vertebralis
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CT	Computertomogramm
cCT	cranielles Computertomogramm
CTA	CT-Angiographie
d.h.	das heißt
DSA	Digitale Subtraktions-Angiographie
et. al.	et aliter
F	French
FD	Flow Diverter
ICB	intrazerebrale Blutung
Kap.	Kapitel
li.	links
m	männlich
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
MRA	MR-Angiographie
N.	Nervus

OKM	O'Kelly-Marotta Skala
Pat.	Patient
Pat. Nr.	Patientennummer
PFD	Pipeline Flow Diverter®
p.o.	per os
re.	rechts
RIA	rupturiertes intrakranielles Aneurysma
SAB	Subarachnoidalblutung
SFD	Silk® Flow Diverter
Tab.	Tabelle
TFH	Thrombozytenfunktionshemmung
U	Units
UIA	unrupturiertes intrakranielles Aneurysma
UKT	Universitätsklinikum Tübingen
v.a.	vor allem
w	weiblich
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil

1. Einleitung

1.1. Intrakranielle Aneurysmen

Aneurysmen sind Aussackungen der Wandschichten arterieller Gefäße. Grundsätzlich unterscheidet man zwei Arten von Aneurysmen: Aneurysma spurium und Aneurysma verum. Im Gegensatz zum Aneurysma spurium sind beim Aneurysma verum alle Gefäßwandschichten zu einem vaskulären Lumen erweitert. So besteht die Gefäßausbuchtung des Aneurysma verum aus der innen gelegenen Tunica intima und der außen gelegenen Tunica adventitia.

Wie in Abbildung 1 erkenntlich, endet die Membrana elastica interna (große Pfeile) und der muscularis-Anteil (kleine Pfeile) der dazwischenliegende Tunica media am Übergang vom Trägergefäß zum Aneurysmahals (Doppelpfeile), was das Aneurysma (Pfeilspitzen) als Schwachstelle im Gefäßsystem kennzeichnet.

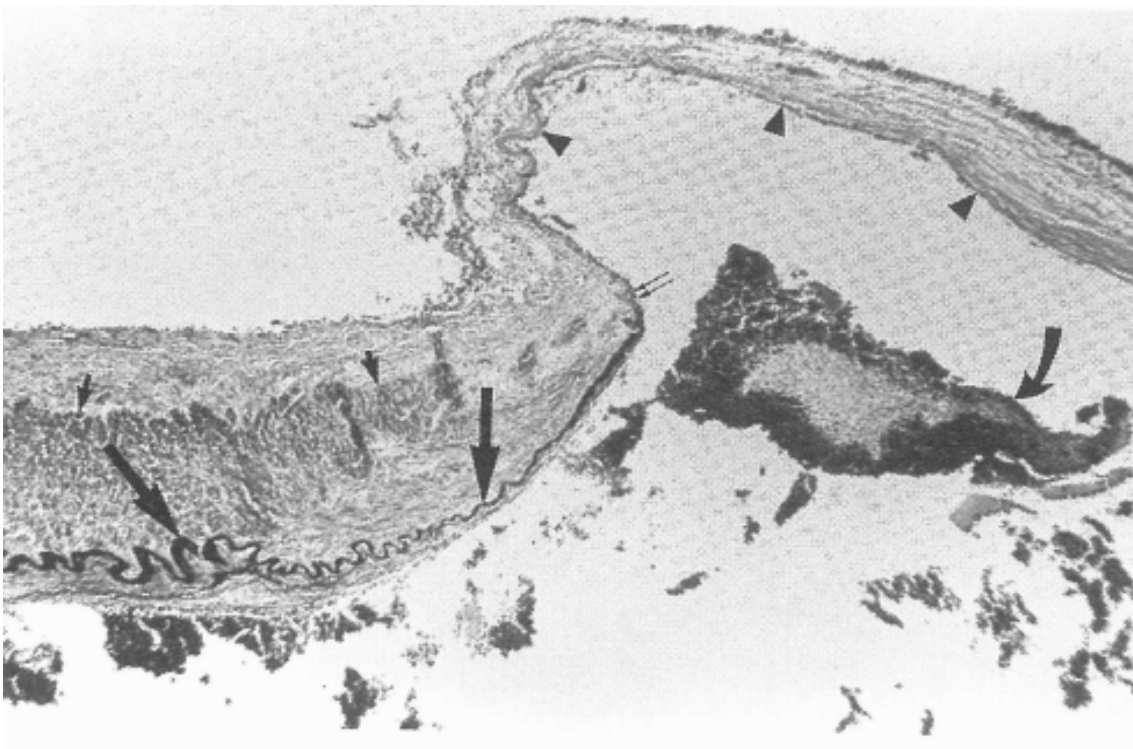


Abbildung 1: Histologisches Bild eines intrakraniellen Aneurysmas [1]
Membrana elastica interna (große Pfeile), muscularis-Anteil der Tunica media (kleine Pfeile), Übergang vom Trägergefäß zum Aneurysmahals (Doppelpfeile), Aneurysma (Pfeilspitzen), thrombotisches Material (geschwungener Pfeil)

In dem Aneurysmalumen ist häufig thrombotisches Material (geschwungener Pfeil) zu finden. In dieser Arbeit wird auf Aneurysmen vom Typ verum Bezug genommen. In der Gehirnstrombahn treten Aneurysmen am häufigsten an Gefäßaufzweigungen auf, wie sie am Circulus arteriosus cerebri (auch Circulus Willisi) an der Hirnbasis vorkommen, oder etwas weiter peripher an der Mediabifurkation [1, 2].

1.1.1. Epidemiologie

Die häufigste Ursache eines Schlaganfalls ist der zerebrale Infarkt mit einem Anteil von etwa 80%, der oft durch lakunäre Infarkte als Folge einer hypertensiven Mikroangiopathie oder durch ischämische Verschlüsse als Folge von kardialen Thromben verursacht wird. Für die restlichen ca. 20% der Schlaganfälle ist eine Blutung verantwortlich. Davon ist etwa bei 15% die intrakranielle Blutung (ICB, u.a. als Folge einer lange bestehenden Hypertension, bei Antikoagulation oder bei Gefäßmalformationen) und in nur 5% die spontane Subarachnoidalblutung (SAB) ursächlich (ca. 9/100.000 Personen/Jahr). Hierbei kann in der Mehrzahl der Fälle ein rupturiertes intrakranielles Aneurysma (RIA) für die Blutung verantwortlich gemacht werden [1, 3-5]. Das klinische Resultat ist in 30-50% der Fälle letal, es besteht ein hohes Risiko für eine Reblutung und die betroffenen Patienten sind häufig noch jung (Median bei Tod durch SAB liegt bei 59 Jahren) [6].

Frauen sind 1,24 mal häufiger von einer SAB betroffen als Männer. Der Geschlechterunterschied tritt erst ab der 60. Lebensdekade auf und steigt im Verlauf weiter an [5]. Darüber hinaus konnte eine höhere Inzidenz von SABs in Finnland und Japan festgestellt werden. Nach Vlak et al. ist diese höhere Inzidenz nicht durch ein erhöhtes Vorkommen von unrupturierten intrakraniellen Aneurysmen (UIAs) in diesen Ländern begründet. Die höhere Inzidenz resultiert vielmehr aus einem höheren Rupturrisiko, wobei der Grund hierfür weiterhin unbekannt ist [7].

Im Hinblick auf klinisch unauffällige Aneurysmen erlauben moderne Bildgebung und Befunde aus Autopsien eine Schätzung der Häufigkeit für UIAs in der

Normalbevölkerung ohne spezifische Risikofaktoren von etwa 2%. Die Mehrheit dieser Aneurysmen ist klein (<10 mm) und das Risiko für eine Ruptur gering (0,7% pro Jahr).

1.1.2. Aneurysmakonfiguration

Die Aneurysmamorphologie ist ein wichtiges Entscheidungskriterium für die Art der Behandlung. Abbildung 2 zeigt eine etablierte Einteilung in drei Kategorien: 1) breitbasig/breithalsig (a, b); 2) sackförmig (c); 3) fusiform (d, e). Ein fusiformes Aneurysma zeichnet sich durch seine spindelartige Form aus. Die Wandausbuchtung erstreckt sich hierbei über die gesamte Zirkumferenz des Gefäßes. Von einem „Riesenaneurysma“ wird ab einem Aneurysmadurchmesser von 25 mm gesprochen [1].

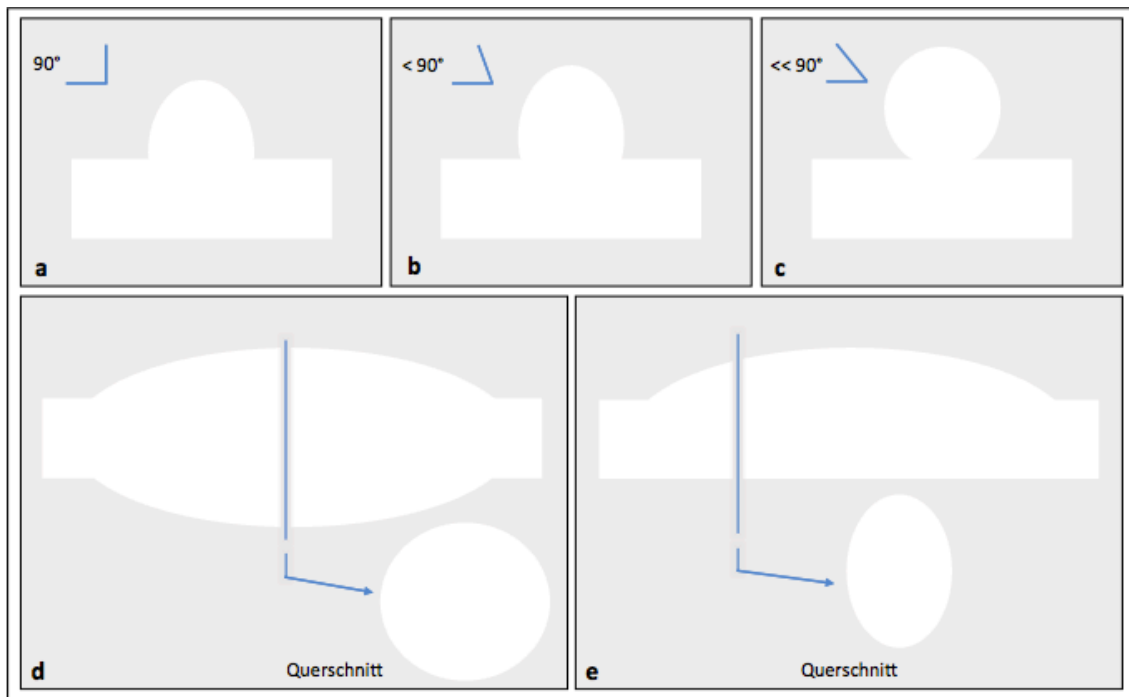


Abbildung 2: Aneurysmakonfigurationen (nach [8])
Breitbasiges/breithalsiges Aneurysma (a, b), sackförmig (c), fusiform (d, e)

1.1.3. Ätiologie und Pathogenese

Neben traumatischen oder infektiologischen Ursachen nimmt man an, dass besonders an Gefäßaufzweigungen strömungsbedingte Scherkräfte bei der Entstehung und dem Größenwachstum von Aneurysmen als erworbene, degenerative Läsionen mitwirken. Ein bestehender Hypertonus oder eine Bindegewebserkrankung prädisponieren für die Entstehung eines Aneurysmas und fördern eine Größenzunahme. Beides sind jedoch keine primären ätiologischen Faktoren. Auch Polyzystische Nierenerkrankungen (v.a. ADPKD), Fibromuskuläre Dysplasie und vaskuläre Malformationen können die Entstehung und das Wachstum von zerebralen Aneurysmen begünstigen, gelten jedoch nicht als ursächlich [9, 10].

Fusiforme Aneurysmen sind ektatische Gefäßwandveränderungen, die durch massive atherosklerotische Veränderungen verursacht werden, weshalb sie bevorzugt bei älteren Patienten auftreten. Fusiforme Aneurysmen entstehen vor allem in der vertebrobasilären Strombahn [1, 9].

Das lebenslange Rupturrisiko eines zerebralen Aneurysmas ist schwer abzuschätzen. Studien zeigen, dass Risikofaktoren, wie Aneurysmagröße (> 5 mm) und -lage, eine lobulierte Konfiguration, Größenwachstum, neurologische Ausfälle, SAB in der Anamnese, Zigarettenrauchen, das weibliche Geschlecht und arterieller Hypertonus das Risiko einer SAB signifikant erhöhen [11-13].

1.1.4. Neurologische Symptome

Häufig werden Aneurysmen erst im Rahmen einer manifesten Ruptur diagnostiziert, da sie primär keine Symptome verursachen, sofern sie nicht aufgrund ihrer Ausdehnung klinisch wirksam Druck auf angrenzende Hirnstrukturen ausüben. In solchen eher seltenen Fällen kommt es meist zu Hirnnervenläsionen. Riesenaneurysmen verursachen aufgrund ihrer Größe häufiger eben diese Läsionen [1]. Die anatomische Nähe von intrakraniellen Gefäßen und Hirnnerven ist in Abbildung 3 dargestellt. Ist im Rahmen einer Kompressionswirkung auf die Sehnervenkreuzung (Chiasma opticum) durch ein

Aneurysma der A. cerebri anterior oder A. communicans anterior der II. Hirnnerv in seiner Funktion eingeschränkt, kann es zu Visus- und/oder Gesichtsfeldeinschränkungen kommen. Ein Aneurysma der A. carotis interna im Sinus cavernosus kann die durch diese Struktur hindurchziehenden Hirnnerven III bis VI beeinträchtigen. Klinisch zeigt sich diese Affektion im Rahmen von Augenmuskelparesen, Akkomodationsschwäche oder Sensibilitätsstörungen im Gesichtsbereich.

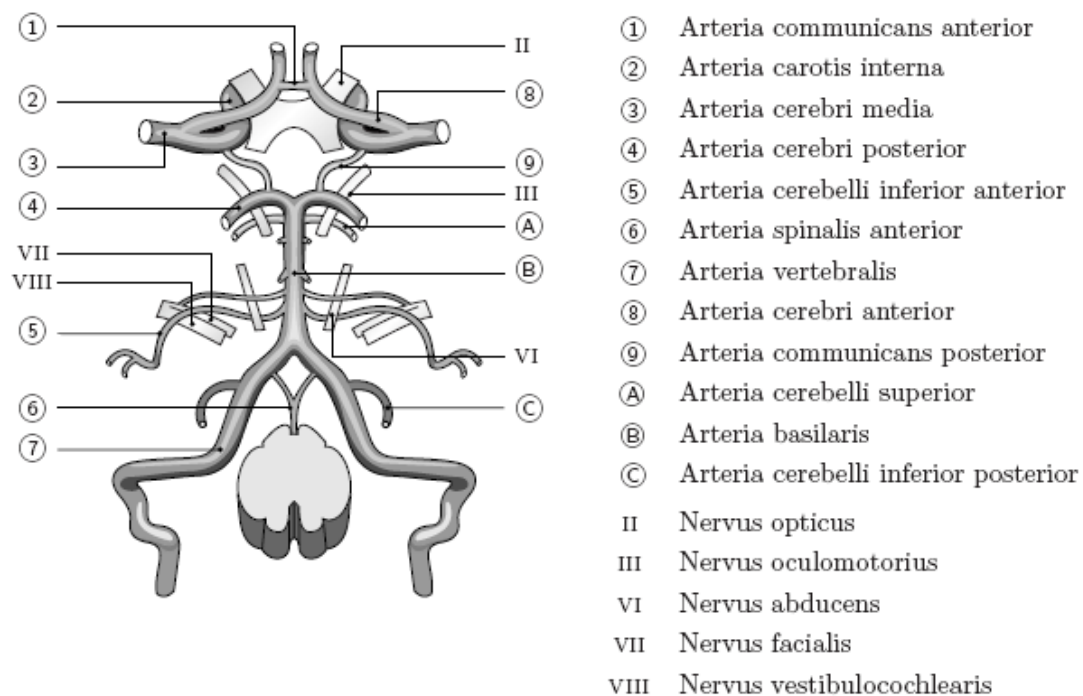


Abbildung 3: Topografische Nähe intrakranieller Gefäße und Hirnnerven [14]

Andere seltene Symptome sind Schwindel, Kopfschmerzen und transiente ischämische Attacken oder zerebrale Infarkte. Letztere werden durch im Aneurysmalumen formierte Thromben, die in die Peripherie verschleppt werden (*Emboli*) und somit Gehirngefäße komplett oder partiell verschließen, verursacht [15, 16].

Das Ereignis der Aneurysmaruptur tritt für den Patienten meist plötzlich und aus völliger Gesundheit heraus auf. Hauptsymptom sind sehr starke Kopfschmerzen (Vernichtungskopfschmerzen). Des Weiteren kann eine SAB unter Umständen zu Nackensteifigkeit, Erbrechen sowie Vigilanzminderung kommen oder durch starke intrakranielle Druckerhöhung bis zum Koma führen. Klinisch wird der Zustand des Patienten nach Hunt und Hess in fünf Grade eingeteilt. Die einzelnen Stadien der Hunt und Hess-Klassifikation richten sich nach dem Bewusstseinszustand, den neurologischen Ausfallerscheinungen sowie dem zerebralen und meningealen Schmerzzustand des Betroffenen und der damit einhergehenden Prognoseeinschätzung (siehe Tabelle 1) [17, 18].

Tabelle 1: Hunt und Hess-Klassifikation [17]

Stadium	Klinik
I	Asymptomatisch oder leichte Kopfschmerzen
II	Mäßig bis schwere Kopfschmerzen und/oder Nackensteifigkeit und/oder Hirnnervenausfälle
III	Somnolenz, Verwirrtheit und/oder leichtes fokal-neurologisches Defizit
IV	Stupor und/oder mäßige bis schwere Hemiparese
V	Tiefes Koma, Dezerebrationszeichen

Zu den Komplikationen einer SAB, die den Grad der Behinderung bestimmen, zählen die Reblutung, die Entwicklung eines Hydrozephalus malabsorptivus sowie die Ausbildung eines Vasospasmus. Zu den frühen Komplikationen in der Akutphase einer SAB zählt die Reblutung. Nach Ohkuma et al. [19] kommt es bei 15% der Patienten in den ersten Stunden nach initialer SAB zu einer Verschlechterung des Bewusstseinszustands, was häufig Ausdruck einer erneuten Blutung ist. Durch die Bildung von Blutgerinnsel im Subarachnoidalraum können die Patienten binnen Stunden einen neurochirurgisch behandlungsbedürftigen Hydrozephalus malabsorptivus entwickeln. Eine schwerwiegende subakute Komplikation, welche ebenfalls den

Grad der Behinderung beeinflusst, ist ein durch die Irritation der subarachnoidal gelegenen Blutgefäße verursachter Vasospasmus, der zu zerebralen Infarkten und somit zu fokalen neurologischen Ausfällen führen kann [20].

Die Mortalitätsrate in den ersten 30 Tagen nach SAB wird zwischen 40-50% geschätzt. Bei fast der Hälfte der Überlebenden bleibt die Lebensqualität durch neurologische Defizite stark eingeschränkt [21, 22].

1.1.5. Diagnostik und Bildgebung

Der Verdacht auf eine SAB stellt aufgrund eines potentiell tödlichen Verlaufs einen akuten Notfall dar und muss unverzüglich abgeklärt werden. Zur Sicherung der Verdachtsdiagnose sollte schnellst möglich ein craniales Computertomogramm (cCT) veranlasst werden. Diese Art der Bildgebung stellt eine schnelle und nicht-invasive Möglichkeit der Diagnostik dar. Binnen der ersten Tage lässt sich subarachnoidales Blut sehr sensitiv im CT darstellen. Mit beginnender Resorption sinkt die Sensitivität von 95% am ersten Tag der Blutung auf unter 30% zwei Wochen nach der initialen Blutung [23, 24]. Einige Wochen nach SAB ist die magnetresonanztomografische Bildgebung (MRT) der CT-Bildgebung klar überlegen und gilt im Verlauf als zuverlässige Darstellungsmodalität für endovaskulär behandelte Aneurysmen. Nach operativer Versorgung ist die MRT in der Verlaufsbildgebung aufgrund von Metallartefakten teilweise eingeschränkt [23].

Bei typischer Anamnese, aber fehlendem Nachweis einer SAB im cCT, ist zur weiteren Diagnosefindung eine Lumbalpunktion notwendig, die zeitnah (6-12h nach initialer SAB) durchgeführt werden sollte. Zeigt sich hierbei eine Xanthochromie, die durch den Zerfall der Erythrozyten im Liquor bedingt ist, gilt die SAB als gesichert [25].

Kann nach einer atraumatischen SAB im cCT zwar Blut im Subarachnoidalraum, aber keine Blutungsquelle eruiert werden, sollte eine Digitale Subtraktionsangiographie (DSA) erfolgen. Sie bleibt der Goldstandard für die Demonstration und die Lokalisation eines rupturierten Aneurysmas und

soll im Rahmen einer Panangiographie (Darstellung von mindestens vier hirnversorgender Gefäßstrombahnen) das Bestehen weitere Aneurysmen abklären [23]. Außerdem liefert sie die wesentlichen Informationen für die Therapieentscheidung. Insbesondere die Rotationsangiographie gewinnt hier an Wichtigkeit, mit deren Hilfe man wichtige morphologische Details erhält und somit nahezu optimale Voraussetzungen für eine erfolgreiche Behandlung schafft.

Als weniger invasive Methode gilt die CT-Angiographie (CTA) und die MR-Angiographie (MRA). Beide Arten der Bildgebung gelten als weniger sensitiv als die konventionelle DSA und haben ihren Stellenwert in der Ausschlußdiagnose oder bei elektiven Situationen.

1.2. Behandlungsmöglichkeiten

Das primäre Ziel der Aneurysmabehandlung ist eine komplette Ausschaltung des Aneurysmasacks, um eine Blutung zu verhindern oder eine neurologische Beschwerdesymptomatik zu lindern.

Im Allgemeinen können die Behandlungsoptionen in zwei große Gruppen eingeteilt werden: die neurochirurgische und die endovaskuläre Therapie. Teilweise werden Langzeitergebnisse der endovaskulär-behandelten Gruppe noch im Rahmen von Studien gesammelt, daher müssen hier interdisziplinäre Einzelfallentscheidungen gemeinsam mit dem Patienten getroffen werden. Vergleiche der beiden Therapieverfahren sind schwer zu objektivieren und sollten kritisch betrachtet werden, da bei der Therapieentscheidung diverse Faktoren, wie Größe und Lage eines Aneurysmas, der klinische Zustand des Patienten, der Zeitpunkt der stationären Aufnahme nach SAB, das Ausmaß der SAB und auch die individuelle Erfahrung des Neurochirurgen oder Neuroradiologen zu berücksichtigen sind.

1.2.1. Neurochirurgische Therapie

Das operative Vorgehen mit Verschluss des Aneurysmahalses durch einen nach Kraniotomie von außen eingebrachten Metallclip („Clipping“) galt lange Zeit als die Standardtherapie. Bis heute konnte die Methode so weit perfektioniert werden, dass die meisten Aneurysmakonfigurationen und Lokalisationen mittels Metallclip versorgt werden können. Weiterhin zurückhaltend wird die Indikation zur OP jedoch bei Aneurysmen an der A. basilaris, am vertebrobasilären Übergang und an der para- und infraclinoidalen A. carotis interna gestellt, da diese Lokalisationen operativ aufwändig oder mit einem erhöhten Risiko zugänglich sind [26, 27]. Beim Clipping wird eine dauerhafte Ausschaltung des Aneurysmalumens erreicht und es besteht ein geringeres Risiko der Reperfusion [28, 29].

Ein Vorteil des chirurgischen Clippings im Vergleich zum endovaskulären Coiling ist der geringer ausgeprägte raumfordernde Effekt des thrombosierenden Aneurysmas, was vor allem bei einer zuvor bestehenden Hirnnervenaffektion bei großem Aneurysma relevant ist. Beobachtungen zufolge zeigten sich die Patienten nach Therapie mit Coils mit einer zunächst progredienten Symptomatik durch die raumfordernde Wirkung des thrombosierenden Aneurysmas, was beim Clipping ohne Füllung des Aneurysmalumens mit Material nicht der Fall ist [30]. Nach dem neurochirurgischen Eingriff ist anders als nach der endovaskulären Aneurysmabehandlung keine thrombozytenfunktionshemmende Therapie nötig.

1.2.2. Endovaskuläre Therapie

Die endovaskuläre Therapie hat sich in den letzten 5 - 10 Jahren erheblich weiterentwickelt. Ihren Ursprung nahm die endovaskuläre Therapie mit der Methode, Blutgefäße als natürliche Leitungsrohre zu nutzen, um vaskuläre Läsionen im Gehirn über Katheter aufzusuchen und so auf minimal invasivem Wege unter Durchleuchtung zu behandeln. Die Geschichte der intrakraniellen endovaskulären Therapie begann mit den beiden Neurochirurgen Luessenhop und Velasquez, die 1964 am Georgetown Universitätsklinikum in Washington

erstmalig über eine an die A. carotis externa angeschlossene Glaskammer intrakranielle Gefäße katheterisierten. Im Rahmen ihrer damaligen Untersuchungen wiesen sie bereits auf den therapeutischen Wert der Katheterisierung und Embolisation von Hirngefäßen hin, vor allem in der Behandlung intrakranieller Aneurysmen und arteriovenöser Malformationen [31, 32]. Ausgeprägte Gefäßwindungen und die Feinheit zerebraler Blutgefäße stellten zunächst ein Hindernis für die Navigation entlang der Gefäßstrukturen dar, was die Entwicklung sogenannter Mikrokatheter mit atraumatischer Spitze aus Materialien wie Polyethylen und Silikon anregte. Am Institut für Wissenschaft und Technologie in Israel steuerte Frei und seine Forschungsgruppe Mikrokatheter mit Hilfe eines externen Magneten durch Glasmodelle [33]. Wenige Jahre später (1969) wurde diese magnetgesteuerte Kathetertechnik erstmals am Menschen durchgeführt. Der Mikrokatheter wurde über die perkutane Punktion der A. carotis interna eingeführt und konnte bis in die A. cerebri media vorgeführt werden [34]. Mitte der 1970er konzipierte der kanadische Neuroradiologe Debrun das erste koaxiale Mikrokathetersystem mit einem ablösbaren Latexballon an der Katheterspitze. Das Kathetersystem war noch sehr rigide und eingeschränkt steuerbar, was das Vordringen im Gefäßsystem über das kavernöse Segment der A. carotis interna hinaus unmöglich machte [35].

Einen wesentlichen Meilenstein in der Weiterentwicklung der Kathetertechnik wurde Mitte der 1980er Jahre geleistet. Der Biomechanik-Ingenieur E. T. Engelson veränderte die Materialstärke der Katheterspitze und entwickelte einen Mikroführungsdraht mit einer individuell verformbaren Spitze. Diese neue Konstruktion ermöglichte die Sondierung feinsten intrakranieller Gefäße zunächst über den Mikroführungsdraht. Durch das Nachschieben des Kathethers über den Führungsdraht konnte so auch ohne eine externe Steuerung über einen Magneten durch Gefäßwindungen navigiert werden. Mit dem technischen Fortschritt wurden eine Bandbreite an Mikrokathetern entwickelt, um Ballons, Coils und Embolisate freisetzen zu können [36].

1.2.2.1. Medikation

Hinterlässt man Fremdmaterial zur Behandlung des Aneurysmas im Trärgesäß, müssen Wirkstoffe zur Hemmung der Thrombozytenfunktion auf bestimmte Zeit verabreicht werden. Die medikamentöse Behandlung besteht aus zwei Präparaten mit thrombozytenfunktionshemmenden Eigenschaften (duale Thrombozytenfunktionshemmung, TFH): Aspirin® und Plavix®.

Acetylsalicylsäure (Asprin®)

Chemischen Eigenschaften und Wirkmechanismus

Acetylsalicylsäure, auch umgangssprachlich Aspirin® (Bayer AG, Leverkusen, Deutschland) oder ASS, gehört zu den nicht-steroidalen Antiphlogistika mit antipyretischer und thrombozytenaggregationshemmender Wirkung [37, 38].

In antithrombotischer Dosierung (75-100 mg/d) beruht der pharmakologische Effekt von ASS auf einer Hemmung der Cyclooxygenase-1 (COX-1) und somit der Biosynthese von Prostaglandinen. Durch eine kovalente Bindung (irreversibel) auf einen spezifischen Serinrest (Ser⁵³⁰) wird der Zutritt des Substrats (Arachidonsäure) in das aktive Zentrum des Enzyms sterisch verhindert. Die TXA₂ (Thromboxan A₂)-Bildung ist für die gesamte Lebensdauer der Thrombozyten (8-12 Tage) gehemmt, da die Thrombozyten als kernlose Zellen zu einer Neusynthese der COX nicht fähig sind. TXA₂ ist das dominierende COX-Produkt des Arachidonsäurestoffwechsels in Thrombozyten. Es induziert und fördert die Aggregation durch Stimulation der Phospholipase C über einen Anstieg von intrazellulären IP₃ (Innosintriphosphat) und DAG (Diacylglycerin) und führt zur Degranulierung mit Freisetzung vasoaktiver Substanzen wie ADP (Adenosindiphosphat) und Serotonin [39, 40].

Pharmakokinetik und Metabolismus

Nach oraler Einnahme wird die Acetylsalicylsäure bereits im Magen resorbiert, was den schnellen analgetischen Wirkungseintritt und die häufig auftretenden gastralen Nebenwirkungen erklärt. Ein klinisch relevanter antithrombotischer

Effekt kann nach einigen Tagen mit 100-300mg/d erreicht werden. In den für die antithrombotische Therapie verwendeten niedrigen Dosierungen ist die systemische Bioverfügbarkeit niedrig. Besonders in niedriger Dosierung (100mg/d), ist es möglich, eine präsystemische Hemmung der thrombozytären TXA₂-Bildung bereits in der Pfortader zu erreichen ohne die systemische Prostacyclinbildung im Gefäßendothel merklich zu beeinflussen. Die Metaboliten Salicylat und Acetat werden renal eliminiert [39, 40].

Nebenwirkungen

Zu den bekannten unerwünschten Wirkungen zählen gastrointestinale Beschwerden (Sodbrenne, Übelkeit, Erbrechen, gastrointestinale Ulzera), eine erhöhte Blutungszeit (okkulte Blutungen) sowie Überempfindlichkeitsreaktionen („Aspirin-Asthma“) und ist im letzten Trimenon der Schwangerschaft kontraindiziert [40]. In antithrombotischer Dosierung sind diese Nebenwirkungen seltener. Die gastrointestinale Verträglichkeit kann durch magensaftresistente Galeniken (Aspirin® protect) verbessert werden [39].

Interaktion

Die Kombination mit Antikoagulantien, Fibrinolytika und anderen Thrombozytenfunktionshemmern erhöht das Blutungsrisiko. Die gleichzeitige Gabe von anderen COX-Hemmern (z.B. Ibuprofen) oder von Pyrazol-Analgetika (z.B. Metamizol) kann die thombozytenfunktionshemmende Funktion beeinträchtigen [39].

Clopidogrel (Plavix®)

Chemische Eigenschaften und Wirkmechanismus

Abbildung 4 zeigt die Aktivierung von Clopidogrel, welches als „Pro-Drug“ zuerst im Darmepithel und anschließend in der Leber in seinen aktiven Metaboliten umgewandelt werden muss. Das Medikament gehört zur Wirkstoffklasse der Thienopyridine und wirkt als irreversibler P2Y₁₂-ADP-Rezeptorantagonist [41, 42].

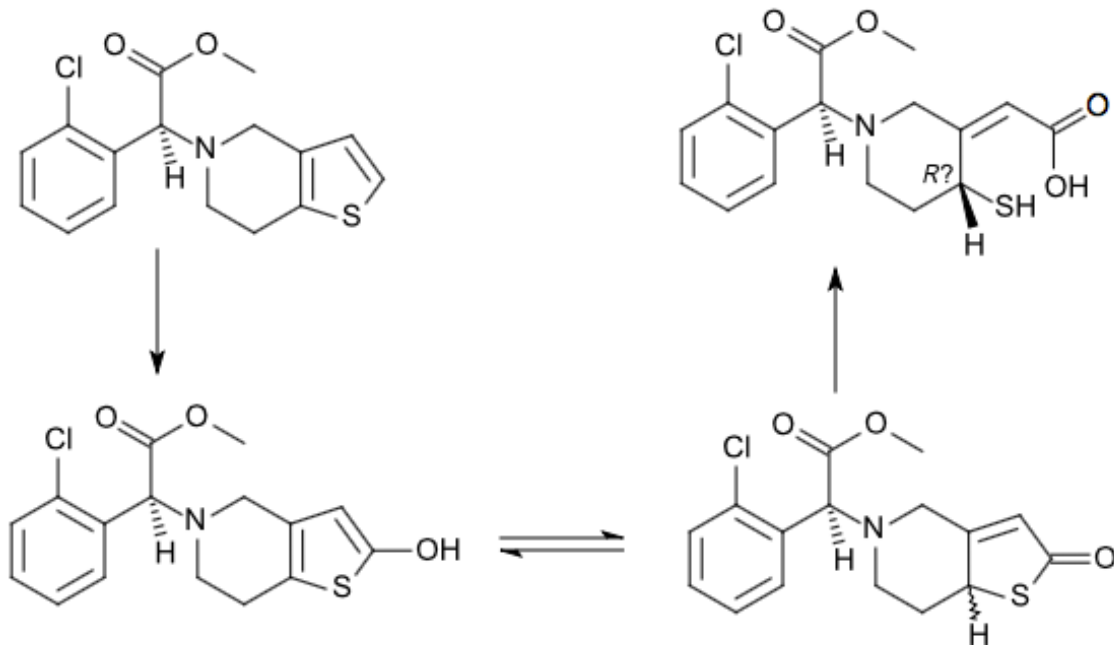


Abbildung 4: Aktivierung von Clopidogrel [43]
Aktivierung von Clopidogrel (links oben) zum aktiven Metaboliten (rechts oben). Der erste Schritt ist eine Cytochrom P450-abhängige Oxidation. Die beiden Strukturformeln unten sind Tautomere. Der zweite Schritt ist eine Hydrolyse.

Als löslicher Mediator der primären Hämostase aktiviert ADP normalerweise durch einen effizienten Verstärkermechanismus zusammen mit TXA_2 das Glykoprotein IIb/IIIa auf der Oberfläche der Thrombozyten, um eine stabile Adhäsion durch die Quervernetzung über Fibrinogenbrücken zu ermöglichen [39]. Neben der Hemmung der Plättchenaggregation, erhöht Clopidogrel die intrazelluläre cAMP-Konzentration (cyclisches Adenosinmonophosphat) und vermindert dadurch die Freisetzung des aggregationsfördernden Plättchenfaktors 3 [40].

Pharmakokinetik und Metabolismus

Die Aktivierung von Clopidogrel zu seinem aktiven Metaboliten erfolgt in zwei Schritten zunächst über CYP1A2, -2B6 und -2C19, dann über CYP3A, -2B6, -2C9 und -2C19 [39]. Im klinischen Einsatz wird eine relativ hohe Anzahl von non- oder low-respondern (ca. 25%) beschrieben [44]. Dies kann auf unterschiedlichen Faktoren beruhen, wie beispielsweise einem genetischen

Polymorphismus des ADP-Rezeptors oder Alterationen in den CYP2C19/CYP3A4-Allelen mit reduzierter Funktion. Betroffene Patienten können Clopidogrel nicht in angemessener Konzentration in seinen aktiven Metaboliten umsetzen, was zu einer verminderten Hemmung der Thrombozytenaggregation führt [39, 45-47].

Interaktionen

Bei der gleichzeitigen Einnahme von Clopidogrel und Protonenpumpeninhibitoren (PPI, z.B. Omeprazol) ist ein verminderter thrombozytenaggregationshemmender Effekt beschrieben. Da einige PPIs über Cytochrome, die auch an der Aktivierung von Clopidogrel zu seinem aktiven Metaboliten beteiligt sind, metabolisiert werden, wird der pharmakologische Effekt von Clopidogrel reduziert [48-50]. 2010 gab die U.S. Food & Drug Administration (FDA) die Empfehlung, den PPI Pantoprazol aufgrund seiner geringeren kompetitiven Hemmung des Enzyms CYP2C19 dem PPI Omeprazol vorzuziehen [51].

In der Kombination mit Antikoagulantien, Fibrinolytika und anderen Thrombozytenfunktionshemmern wird das Blutungsrisiko wie bei der Einnahme von Aspirin® ebenfalls erhöht [39].

Nebenwirkungen

Neben einer mit Aspirin® vergleichbaren Erhöhung des Blutungsrisikos beziehen sich die unerwünschten Wirkungen der Thienopyridine vor allem auf den Gastrointestinaltrakt (Durchfall, Bauchschmerzen) [39].

1.2.2.2. Verschluss des Trärgesäßes

Bei der endovaskulären Behandlung zerebraler Aneurysmen mit Verschluss des aneurysmatragenden Gefäßes ist die Prüfung eines suffizienten Kollateralkreislaufs über den Circulus Willisi vor Intervention unabdingbar (positiver Okklusionstest), um die Versorgung der abhängigen Gehirnregion über alternative Gefäße sicherzustellen. Hierbei wird bspw. die A. carotis

interna vorübergehend unter neurologischer Überwachung des Patienten mit einem Ballon verschlossen. Der Okklusionstest ist positiv, wenn die Kontrastmittelfüllung der kortikalen Venen im Territorium der zu verschließenden A. carotis interna mit der Füllung der kortikalen Venen im Territorium der kontralateralen Seite unter Bildwandlersicht nahezu synchron ist. Eine Verzögerung von bis zu 0,5 s wird toleriert [52]. Die Technik des Trägergefäßverschlusses stellt eine effektive Behandlungsmöglichkeit bei Riesenaneurysmen [53] oder sehr distal gelegenen Aneurysmen (z.B. distale A. cerebri posterior, PICA oder SUCA) dar, die für eine direkte Coilembolisation nur schwer zugänglich sind [54]. Das Trägergefäß kann mit Hilfe eines Gefäßklebers, eines Gefäßembolisats wie bspw. Onyx®, Platinspiralen (Coils) oder mittels ablösbaren Ballon verschlossen werden [55-58]. Zu den möglichen Komplikationen zählen sich im Verlauf bessernde oder bleibende neurologische Defizite durch territoriale Ischämien. Mögliche durchaus beträchtliche Komplikationen müssen denen einer chirurgischen Gefäßrekonstruktion und dem natürlichen Verlauf ohne Behandlung gegenübergestellt werden [58].

1.2.2.3. Ballon- und Coilembolisation

Vor der Einführung der Platinspiralen nutzte man zur endosackulären Behandlung zunächst ablösbare Ballons um das Aneurysmalumen auszufüllen. Im Jahr 1974 beschrieb der russische Neurochirurg F. A. Serbinenko [59] in 300 Fällen die Umsetzbarkeit dieser Technik zur vorübergehenden Okklusion intrakranieller Gefäße, zum endovaskulären Verschluss direkter Carotis-Kavernosus Fisteln und zur endosackulären Behandlung intrakranieller Aneurysmen erstmals mit Erhalt des Trägergefäßes. Serbinenko legte mit seiner Arbeit den Grundstein für die endosackuläre Behandlung intrakranieller Aneurysmen, jedoch war die Technik limitiert (kleine Aneurysmen, breite Aneurysmabasis, Z.n. akuter SAB, schwerer Vasospasmus) und es wurde eine relativ hohe Mortalität und Morbidität in Bezug auf die Technik der Ballonembolisation beobachtet [60, 61]. Ursache der hohen Inzidenz schwerwiegender Komplikationen war v.a. die Tatsache, dass die mit Hydroxyethylmethacrylat (HEMA) gefüllten Ballons eine geringe Flexibilität

aufwiesen und somit die Energie des systolischen Blutdrucks auf die schwache Gefäßwand des Aneurysmas übertragen, was zu einer zu hohen Rupturrate führte [32].

Der Misserfolg der Aneurysmabehandlung mittels Ballonembolisation veranlasste Wissenschaftler, ein weniger traumatisches Instrument zu entwickeln, das sich schonend an die Form des Aneurysmas von innen anpasste und Volumenänderungen nachgab. So entstanden die ersten spiraligen Embolisationsdrähte, die sogenannten Coils. Die ersten Coils waren noch sehr steif und unbeweglich, sodass ein dichtes Bepacken des Aneurysmalumens noch nicht umsetzbar war. Außerdem gab es keine Möglichkeit die Coils bei ungünstiger Lage neu zu positionieren.

Mit dem Ziel die Coilembolisation von Aneurysmen sicherer und effektiver zu gestalten, gelang dem neurochirurgischen Interventionalisten G. Guglielmi [62, 63] der Durchbruch mit dem nach ihm benannten „Guglielmi Detachable Coils“ (GDC) zunächst in experimentellen Studien und im Jahr 1990 erstmals in der klinischen Anwendung. Mit diesen neuen Platincoils konnte die Problematik der Rigidität und eingeschränkten Steuerbarkeit bisheriger Coils überwunden werden. Die GDC wurden weicher, dadurch leichter steuerbar, insbesondere gezielt absetzbar und es war möglich das Aneurysma dichter zu bepacken. Falls eine unpassende Größe gewählt wurde oder die Coil sich beim Freisetzen ungünstig ausdehnte, war es nun möglich die Coils zurückzuziehen, um die Platzierung zu korrigieren. War die Konfiguration, in der eine Coil zu liegen kam, zufriedenstellend, konnte diese elektrolytisch von ihrem Trägerdraht abgelöst werden. Mit diesem Fortschritt in der endovaskulären Behandlung intrakranieller Aneurysmen wurde der Boden für die Entwicklung weiterer neuer Eigenschaften geebnet, wie unterschiedliche Weichheitsgrade, Formen und Beschichtungen und fand weite Verbreitung in der klinischen Anwendung mit besseren morphologischen und klinischen Ergebnissen [64, 65].

1.2.2.4. Stent- oder Ballongestütztes Coiling

Während die konventionelle Coilembolisation bei schmalhalsigen (sackförmigen) Aneurysmen gute Ergebnisse lieferte [65], stellte ein breiter Aneurysmahals bis zu diesem Zeitpunkt noch immer ein technisches Problem dar. Es schien unmöglich einen sicheren Rückhalt des Embolisationsmaterials zu gewährleisten, da die Coils dazu neigten in das aneurysmatragende Gefäßsegment einzudringen und somit das Trägergefäß verschlossen. In der Folge wurde eine alternative Methode entwickelt, um eben jenes Prolabieren des Coilpakets zu verhindern. 1997 veröffentlichte Moret et al. [66] eine retrospektive Analyse des angiographischen Ergebnisses und des Follow Ups von 56 Patienten, die an einem breitbasigen intrakraniellen Aneurysma mit der sogenannten „Remodelling Technique“ behandelt wurden. Hierbei wird vorübergehend, während des Vorbringens von Platincoils in das Aneurysmalumen, ein Mikroballon im Trägergefäß inflatiert, der den Aneurysmahals überbrückt. Die so im Aneurysma zurückgehaltenen Platindrähte nehmen durch den niedrigen Druck des Ballons die Form des Aneurysmas auf und behalten diese auch nach Entleerung des Ballons. Da bei dieser Methode kein Fremdmaterial im Trägergefäß zurückgelassen wird, kann auf eine duale TFH verzichtet werden.

Ist eine dauerhafte Modellierung des Coilpakets auf diese Weise nicht möglich, kann die Rekonstruktion des Trägergefäßes durch einen Stent verstärkt werden (Abbildung 5).

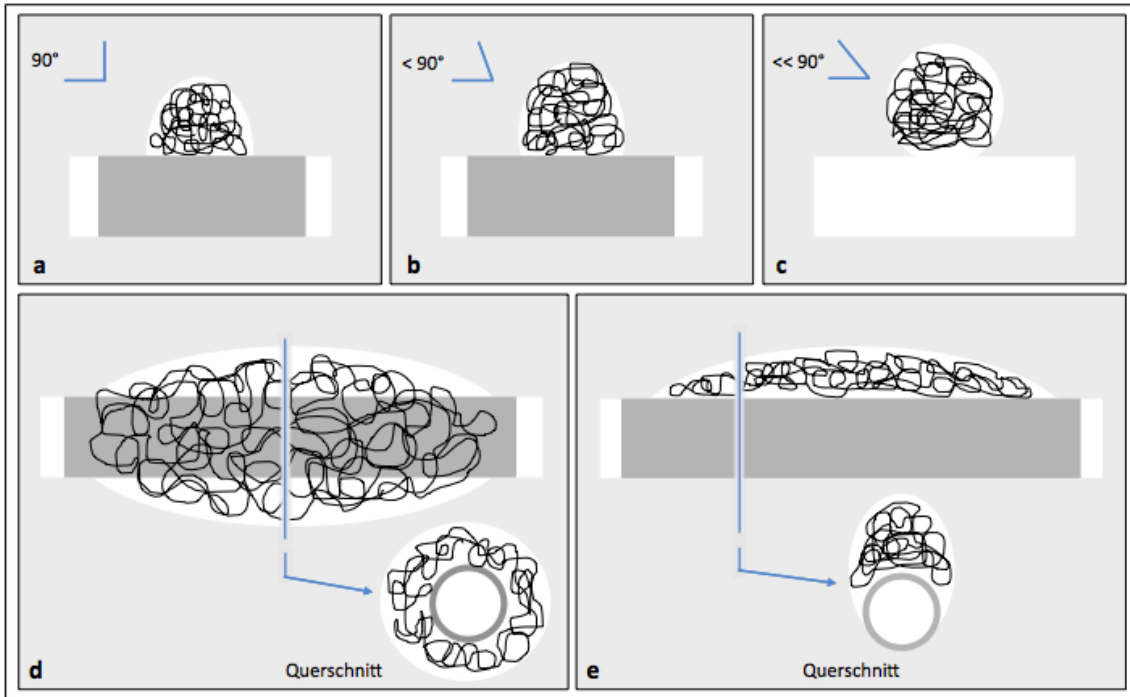


Abbildung 5: Schemazeichnung Stent gestütztes Coiling in sackförmigem (a, b) und fusiformem (d, e) Aneurysma (nach [8])

Hier kann entweder zuerst das Aneurysma mit dem Mikrokatheter sondiert werden und der Stent sekundär abgesetzt werden („Jailing Technique“), oder es besteht die Möglichkeit das Aneurysmalumen durch die Maschen des bereits abgesetzten Stents hindurch zu sondieren und mittels Platinspiralen zu embolisieren [27, 67, 68]. Die speziell für den Gebrauch in intrakraniellen Gefäßen entwickelten nicht-ballonmontierten, selbst-expandierbaren Nitinol-Stents sind so flexibel, dass sie sogar kurvige Zugangswege passieren können und sich weiter peripher in kleinste Gefäße platzieren lassen [69]. Da man mit dem Stent Fremdmaterial im Trägergefäß zurücklässt, ist für einen längeren Zeitraum eine duale Thrombozytenfunktionshemmung (Clopidogrel und ASS) notwendig, um eine Stentthrombose zu verhindern.

Diese Therapie erweitert das endovaskuläre Behandlungsspektrum um die der breitbasigen Aneurysmen, die ab diesem Wissensstand nicht länger in erster Linie einer neurochirurgische Therapie unterzogen wurden [23, 70].

1.2.2.5. Stent mit hoher Maschendichte / Flow Diverter

Das zuletzt etablierte Verfahren der endovaskulären Behandlung intrakranieller Aneurysmen stellt derzeit das Prinzip der Flussumleitung, engl. flow diversion, dar (Abbildung 6). Bei dieser Methode wird ein selbst-expandierbarer Flow Diverter-Stent (FD) in dem aneurysmatragenden Gefäßsegment unter Bildwandlerkontrolle freigesetzt [71]. Der FD zeichnet sich durch zwei Haupteigenschaften aus:

- 1) *Flussumleitung*: Das flexible, dicht geflochtene Maschenwerk des FD's (siehe Abschnitt 2.5.2) überbrückt das Aneurysmaostium und reduziert so den Bluteinstrom in das Aneurysmalumen und die Wandscherkräfte, während der Blutfluss durch angrenzende Gefäßabzweigungen gewährleistet bleibt. Im Aneurysmalumen kommt es auf diese Weise durch die Reduktion des Blutflusses zu einer Flussstase und zur Bildung eines stabilen Thrombus.
- 2) *Gerüstbrücke für die Proliferation einer Neointima*: Die sukzessiv fortschreitende Endothelialisierung des FD's fördert zusätzlich den Ausschluss des Aneurysmas aus dem Gefäßkreislauf und fördert so einen hinreichenden Verschluss des Aneurysmas. Folglich führt die Entzündungsreaktion und die anschließende Heilung zur Schrumpfung des Aneurysmas, was sich in der Besserung klinischer Symptome durch eine vorangegangene raumfordernde Wirkung zeigt [72-74].

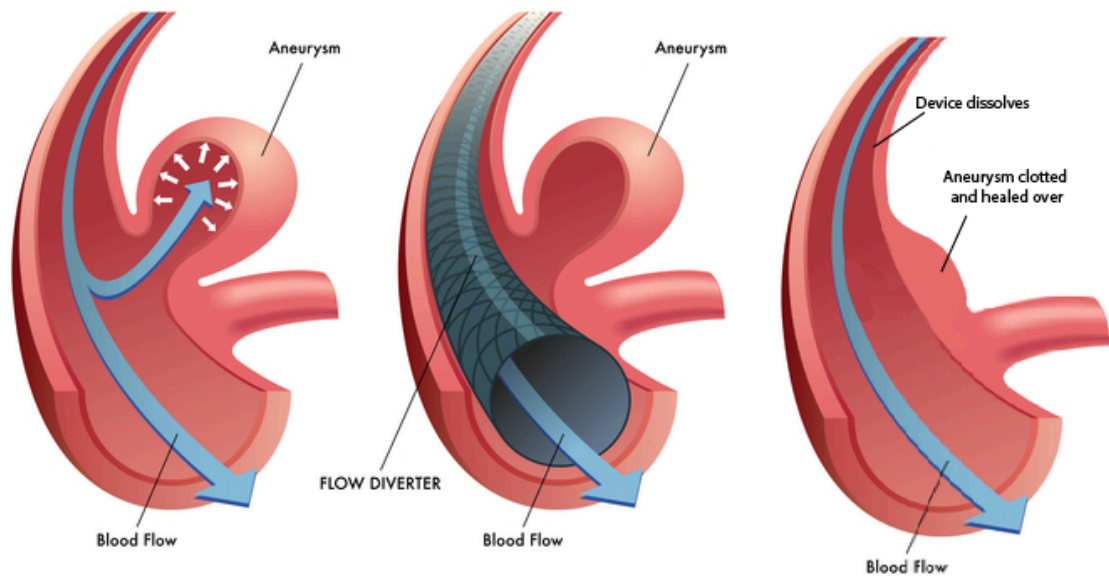


Abbildung 6: Prinzip der Flussumleitung [75]

Die Entwicklung des FD's führte zu einem Paradigmenwechsel in der Interventionsform von einer endosackulären zu einer endoluminalen Rekonstruktion. Das fragile Aneurysma an sich muss bei Einsatz eines FD's nicht länger katheterisiert werden. In der Folge konnte bei bestimmten Aneurysmakonfigurationen eine bessere Okklusionsrate erzielt und die Rate an Rekanalisationen durch Coilkompaktierung verringert werden. Der Vergleich in der Behandlung großer unrupturierter Aneurysmen mit FD und Coiling zeigte in der Gruppe der mit FD behandelten Aneurysmen eine signifikant höhere Verschlussrate und eine geringere Anzahl an Rezidivbehandlungen [76, 77].

Um die Bildung von Thromben auf dem Stentmaterial zu verhindern ist auch hier eine vorübergehende duale Thrombozytenfunktionshemmung mit Clopidogrel und ASS notwendig.

SILK® (Balt Extrusion, Montmorency, France) war der erste FD, der für die klinische Anwendung zur Verfügung stand. Er erhielt 2008 die CE-Kennzeichnung für die Freiverkehrsfähigkeit im Europäischen Binnenmarkt,

welche den Nachweis der „Nützlichkeit des Produkts für den Patienten bei fachgerechter Auswahl und Anwendung des Produkts im Rahmen seiner medizinischen Indikation“ (gemäß § 19 des Medizinproduktgesetzes) fordert [71].

Mittlerweile spielen FD in der effektiven Behandlung intrakranieller Aneurysmen eine wichtige Rolle [71, 78, 79]. Neben der bisherigen Indikationsbeschränkung auf Riesenaneurysmen, fusiforme Aneurysmen und Aneurysmen mit breitem Hals entlang der A. carotis interna, die für ein konventionelles Coiling oder neurochirurgisches Clipping nicht geeignet waren [80, 81], kann das Behandlungsspektrum gestützt durch neuere Ergebnisse über Sicherheit und Effektivität um RIAs und Aneurysmen sowohl in der hinteren als auch in der distalen vorderen Strombahn erweitert werden. Die Indikation muss hier jedoch sehr streng gestellt werden [71, 82].

1.3. Zielsetzung der Arbeit

Das primäre Ziel der Aneurysmabehandlung ist eine komplette Ausschaltung des Aneurysmasacks, um eine SAB zu verhindern oder eine neurologische Beschwerdesymptomatik zu lindern. Vor allem bei inzidentell diagnostizierten, asymptomatischen UIAs bleibt es jedoch schwierig sich für den optimalen Behandlungsweg zu entscheiden. Risiken und Nebenwirkungen einer präventiven neurochirurgischen oder endovaskulären Behandlung müssen den Risiken, die mit einem unbehandelten zerebralen Aneurysmas verbunden sind, gegenübergestellt werden. Um ein therapeutisches Dilemma zu verhindern ist es zwingend erforderlich solide Daten über Effektivität und Sicherheit zu erheben. Das Interesse an der endovaskulären Therapie mittels FD scheint in letzter Zeit rapide zu wachsen. Die frühen Verlaufsergebnisse dieser minimal invasiven Behandlungsmethode sind viel versprechend, aber weitere Langzeitergebnisse sind dringend erforderlich.

Das neurovaskuläre Zentrum am Universitätsklinikum Tübingen (UKT) mit den Abteilungen Neurologie, Neurochirurgie und Neuroradiologie ist eine interdisziplinäre Einrichtung zur modernen Behandlung von

Gefäßerkkrankungen. Bereits sehr früh wurden hier alle verfügbaren Techniken eingesetzt, einschließlich der interventionellen endovaskulären Aneurysmathherapie.

Diese Arbeit zeigt eine retrospektive Analyse der Daten der Neuroradiologie am UKT über die technische Umsetzbarkeit, das morphologische und klinische Ergebnis, sowie die Häufigkeit schwerwiegender und nicht behandlungspflichtiger Komplikationen, der Behandlung zerebraler Aneurysmen mittels FD. Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden im Februar 2016 im Journal ‚Radiology Research and Practice‘ publiziert [83].

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign

Der Untersuchungszeitraum für FD-Interventionen erstreckte sich von Februar 2009 bis November 2013. In die retrospektive Studie wurden innerhalb dieses Zeitraums insgesamt 28 Patienten mit intrazerebralen Aneurysmen, die im interdisziplinären neurovaskulären Zentrum durch die Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie des UKT mittels FD behandelt wurden, einbezogen. Die Kontrolluntersuchungen wurden bis einschließlich Dezember 2014 berücksichtigt. Somit konnte der klinische und bildgebende Verlauf der Patienten innerhalb eines Beobachtungszeitraums von bis zu drei Jahren analysiert werden.

2.2. Patientenkollektiv

Von Februar 2009 bis November 2013 wurden insgesamt 28 Patienten (Tabelle 2), darunter 22 Frauen und 6 Männer, mittels FD behandelt. Das Geschlechterverhältnis für Patienten mit Aneurysmen männlich zu weiblich lag bei 1:3,7. Das Durchschnittsalter der Patienten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung lag bei 54 Jahren. Der jüngste Patient war 8 Jahre, die älteste Patientin 83 Jahre.

Das durchschnittliche Alter unter den Frauen betrug 57 Jahre (Median 58 Jahre, Spanne 22-83 Jahre). Das durchschnittliche Alter unter den Männern lag bei 40 Jahren (Median 44, Spanne 8-55 Jahre).

Tabelle 2: Flow Diverter von Februar 2009 bis November 2013

Jahr	Anzahl Flow Diverter
2009*	5
2010	4
2011	6
2012	6
2013**	13
Total	34

*ab Februar, **bis November

Die Mehrzahl der Patienten (15/28; 54 % gerundet) wurde über die Abteilung für Neurochirurgie des Universitätsklinikum Tübingen der Abteilung für Neuroradiologie zugewiesen. 12/28 Patienten (43 %) kamen über die hausinterne Neurologie; ein Patient (4 %) über die Kinderklinik.

2.3. Indikation

Die Indikation zur endovaskulären Behandlung eines Aneurysmas mittels Stent hoher Maschendichte wurde in jedem Fall individuell unter Berücksichtigung aller Befunde, des zu erwartenden Erfolges (dauerhafter Verschluss) und Komplikationsrisiken in einer interdisziplinären Konferenz zusammen mit der neurochirurgischen und neurologischen Abteilung des UKT intensiv diskutiert. Die Indikation zur FD-Implantation wurde v.a. bei Aneurysmen mit komplexer Konfiguration gestellt, d.h. Aneurysmen mit breiter Basis, besonderer Größe oder fusiformen Aneurysmen, bei denen ein konventionelles Coiling nicht möglich war und aufgrund ihrer Lokalisation ein chirurgisches Clipping ebenfalls keine einfache Behandlungsoption darstellte.

2.4. Responderstatus für Aspirin und Clopidogrel

Alle Patienten erhielten eine duale TFH bestehend aus Aspirin 100 mg/d und Clopidogrel 75 mg/d 2-28 Tage vor der Intervention (Mittel 12,9 d). Eine Patientin erhielt Prasugrel statt Clopidogrel bei Zustand nach Implantation eines „drug-eluting“ Stents in einer der Koronararterien. In diesem Fall stellten wir die Medikation nicht auf Clopidogrel um, da beide Medikamente aus der Gruppe der Thienopyridine stammen und sich die Eigenschaften beider Medikamente ähneln. Im Zentrallabor des UKT wurde bei 26/28 Patienten vor dem Eingriff mittels Vollblut-Impedanzaggregometrie die Thrombozytenfunktion getestet. Eine Patientin wurde zwei Tage vor dem Eingriff geloaded und eine Patientin wurde nicht getestet, da sie nach der Implantation eines FD außer Haus bereits mit dualer TFH über einen längeren Zeitraum therapiert wurde. Bei der Untersuchung der Thrombozytenfunktion handelt es sich um einen Assay dessen Ergebnis die biologische Aktivität der Thrombozyten bzw. deren Aggregationsfähigkeit widerspiegelt. Als Probenmaterial wird bei der Analyse antikoaguliertes Vollblut verwendet. Das Zentrallabor unseres Hauses verwendet hierzu Hirudin-Röhrchen.

Die Vollblut-Impedanzaggregometrie wird in einer Einmalküvette mit einem Doppelsensor und einem PTFE-beschichteten (Polytetrafluorethylen) Magnetrührer durchgeführt. Kommt es auf den silberbeschichteten Sensordrähten zur Thrombozytenadhäsion und -aggregation, erhöht dies die Impedanz zwischen den Drähten, welche kontinuierlich registriert wird [84].

Die Veränderung der Impedanz als zeitliche Funktion wird in Units (U) als Fläche unter der Kurve („area under the curve“, AUC) angegeben [85]. Referenzwerte aus dem Leistungsverzeichnis des Zentrallabors des UKT sind in Tabelle 3 und Tabelle 4 dargestellt. Um angeborene, erworbene oder durch Medikamente bedingte Thrombozytenfunktionsstörungen nachweisen und differenzieren zu können, wird im Zentrallaboratorium des UKT das Testreagenz (Induktor) TRAP-6 („thrombin receptor-activating peptide 6“, TRAPtest®) verwendet, welches die thrombozytären Thrombinrezeptoren PAR1 und PAR4 stimuliert [84].

Tabelle 3: Referenzwerte des TRAPtests® am UKT für Aspirin

TRAPtest (U)	ASS (U)	Bemerkung	Anzahl Patienten
>60	<30	ausreichender ASS-Effekt	26/28; 77 %
>60	30-70	partieller ASS-Effekt	keine
>60	>70	Kein Nachweis eines ASS-Effektes	2/26, 8 %
40-60	<30	Ausreichender ASS-Effekt bei gleichzeitig verminderter globaler Plättchenaggregation	4/26; 15 %
40-60	30-70	Partieller ASS-Effekt bei gleichzeitig verminderter globaler Plättchenaggregation	keine
<40	<30	Ausreichender ASS-Effekt bei gleichzeitig stark verminderter globaler Plättchenaggregation	keine
<40	30-70	Partieller ASS-Effekt bei gleichzeitig verminderter globaler Plättchenaggregation	keine

Tabelle 4: Referenzwerte des TRAPtests® am UKT für Clopidogrel

TRAPtest (U)	Clopidogrel (U)	Bemerkung	Anzahl Patienten
>60	<45	Ausreichender ADP-Rezeptor-Antagonisten-Effekt (RAE)	16/26; 62 %
>60	≥45	Kein Nachweis eines ADP-RAE	6/26; 23 %*
40-60	<45	Ausreichender ADP-RAE bei gleichzeitig verminderter globalen Plättchen-Aggregation	3/26; 12 %
40-60	≥45	Keine Nachweis eines ADP-RAE bei gleichzeitig verminderter globalen Plättchen-Aggregation	Keine
<40	<45	Ausreichender ADP-RAE bei gleichzeitig stark verminderter Plättchen-Aggregation	1/26; 4 %

*2/6 Patienten nach wiederholter Messung nach zwei bzw. acht Tagen ausreichender ADP-RAE

Die Testung auf die TFH durch Aspirin ergab zwei „non-responder“ unter den 26 getesteten (8 %), d.h. Werte, die nicht mit einem ausreichenden Aspirin-Effekt vereinbart werden konnten. Bei der Testung auf die TFH durch Clopidogrel stellten sich insgesamt 6 Patienten als „non-responder“ heraus (23 %) von denen zwei nach wiederholter Testung nach zwei bzw. acht Tagen Werte erreichten, die mit einem ausreichenden ADP-Rezeptor-Antagonisten-Effekt vereinbar waren (siehe Tabelle 3 und Tabelle 4).

2.5. Intervention

2.5.1. Technik, Gerätedaten und Zubehör

Jeder Patient bzw. Angehörige wurde/n mindestens einen Tag vor Intervention bezüglich möglicher Risiken und Komplikationen eingehend aufgeklärt. Ein schriftliches Einverständnis wurde eingeholt.

Die Behandlung wurde bei allen Patienten in Intubationsnarkose durchgeführt. In Ergänzung zu der bereits begonnenen dualen TFH mit Aspirin 100 mg/d und Clopidogrel 75 mg/d erfolgte periinterventionell eine zusätzliche ACT- (activated clotting time) gesteuerte Heparinisierung (permanente Katheterspülung).

Zunächst erfolgt die Punktion der A. femoralis communis rechts in Allgemeinanästhesie unter Einhalten der üblichen sterilen Kautelen. Anschließend Einwechseln einer Katheter-Schleuse in Seldinger-Technik (siehe Kap. 2.2.2.) und Platzieren eines Führungskatheters in die A. carotis interna links in Koaxialtechnik mittels eines überlangen Diagnostikkatheters.

Im Anschluss drahtgesteuertes Positionieren eines Mikrokatheters in den Aneurysma-tragenden Gefäßabschnitt. Im nächsten Behandlungsschritt Vorbringen eines FD und anschließendes, sukzessives Freisetzen durch Retraktion des Mikrokatheters bzw. Vorschub des FDs. Im Anschluss Durchführung einer kontrastverstärkten Rotations-CT, um eine vollständige Entfaltung des eingebrachten FD und homogene Adaptation an die Gefäßwand zu prüfen. Weitere Kontrollserien mit Darstellung der veränderten Hämodynamik des Kontrastmittelaus- und Einstromes am Aneurysma und Kontrolle der Durchgängigkeit und regelrechten Kontrastierung womöglich überstenteter Gefäße (A. ophtalmica, AICA, Perforatoren). Abschließend einwechseln einer kurzen Schleuse, Verschluss mittels Obturator, Nahtfixation und Anlage eines sterilen Verbandes.

Gerätedaten

Angiographie-System

Artis Zee dF (Siemens, Erlangen, Deutschland)

Megalix Cat 125

Polydoros A100

Microkoagulationsgerät

Hemochron® Jr. Signature+ (Keller Medical, Bad Soden, Deutschland)

Zubehör (Abbildung 7)

Schleusen

6 French (F) Schleuse 45 cm (Cordis, brite tip sheath, Kalifornien, USA)

oder

6 F Schleuse 80 cm (Balt Extrusion, abmedica, IVA, Montmorency, France)

Führungsdraht

Guide Wire M 150 cm (Terumo, Rueil Malmaison, France)

Führungs- und Diagnostikkatheter

Für 6 F Schleuse 45 cm:

6 F Envoy MPD 90 cm (Codman, New Jersey, USA)

4 F Headhunter 125 cm Tempo Aqua (Cordis, Kalifornien, USA)

Für 6 F Schleuse 80 cm IVA:

6 F Fargo 115 cm (Balt Extrusion, Montmorency, France)

Microdraht

Hybrid Wire (Balt Extrusion, Montmorency, France)

oder

Synchro 14 (Stryker, Michigan, USA)

Mikrokatheter

Vasco+21MP (Balt Extrusion, Montmorency, France)

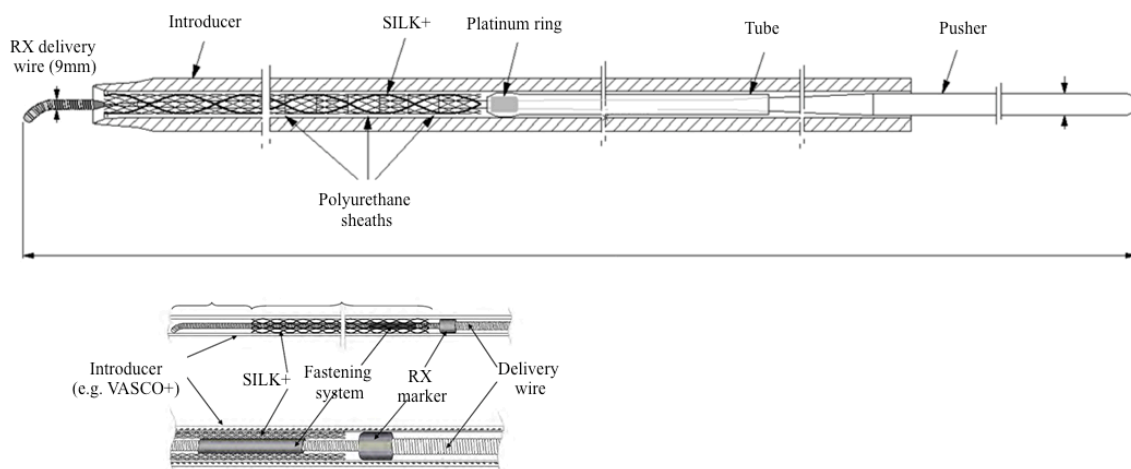


Abbildung 7: Mikrokatheter, Führungsdraht und SILK (ab medica® Deutschland GmbH & Co. KG)

2.5.2. SILK® Flow Diverter und Pipeline Embolization Device®

Für die endovaskuläre Therapie intrazerebraler Aneurysmen mittels Stents hoher Maschendichte verwendeten wir zwei unterschiedliche Typen. Wir implantierten bei 23/28 Patienten den SILK+® Flow Diverter (SFD, Balt Extrusion, Montmorency, France). Bei zwei der 23 Patienten setzten wir zwei ineinander geschaltete SFD zur Rekonstruktion des Aneurysma-tragenden Gefäßsegmentes ein. Demzufolge wurden über den Zeitraum von Februar 2009 bis November 2013 insgesamt 25 SFD bei 23 Patienten eingesetzt.

Der SFD ist ein flexibler, selbst-expandierender Stent (Abbildung 8), der speziell dafür entwickelt wurde, die Hämodynamik des Blutflusses am Aneurysma zu verändern und im Trägergefäß eine laminare Strömung wiederherzustellen. Seine aufgeweiteten Enden erlauben eine gute Gefäßwandadaptation sogar in stark geschwungenen Gefäßabschnitten. Der Stent besteht aus einem dicht geflochtenem Maschenwerk aus 48 Nitinol (Nickel-Titan)-Strängen und 35 µm Platin-Mikrofilamenten. Er liegt mit einer 35-55 %igen Metallbeschichtung der Innenseite des Trägergefäßes an und weist eine Porengröße von 110 bis 250 µm im Nominaldurchmesser auf [82].

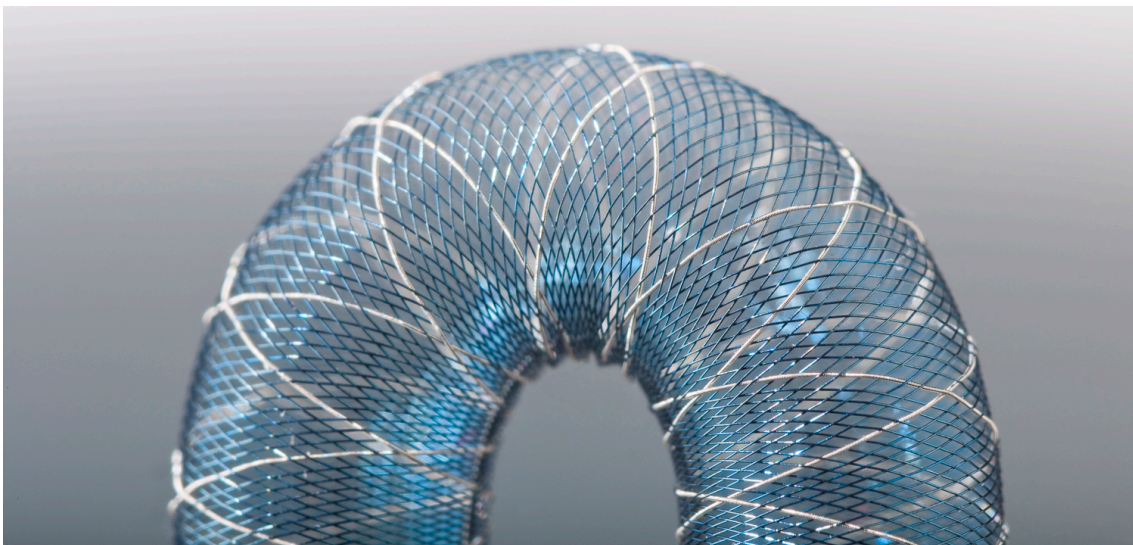


Abbildung 8: SILK+® 4x40 (ab medica® Deutschland GmbH & Co. KG)

Bei 5/28 Patienten setzten wir den Pipeline Embolization Device (PED, Covidien, Mansfield, Massachusetts) in das Trägergefäß des zu behandelnden Aneurysmas ein. Wir platzierten neun PEDs in fünf Patienten; 4/5 erhielten zwei ineinander geschaltete PEDs.

Der PED ist ebenso ein dicht geflochtener Stent, dessen 48 Drähte aus 75 % Kobaltchrom und 25 % Platin bestehen. Der Durchmesser eines Stranges beträgt 30 µm. Bei Nominaldurchmesser weist der Stent eine Porengröße von 0,02-0,05 mm² auf. Die Radialkraft liegt bei ca. 2,0 mN/mm bei einem Gefäßdurchmesser von 3,0 mm und ist vergleichbar zu der des SFD [80].

Die Auswahl eines FDs wurde nicht anhand definierter Eigenschaften getroffen, da sich beide in ihrer Funktionalität nicht unterscheiden.

2.6. Medikation

Alle Patienten erhielten duale TFH (Aspirin 100 mg/d und Clopidogrel 75 mg/d) 2-28 Tage vor dem Eingriff (Mittel 12,9 Tage). Falls der Zeitraum bis zur Intervention drei Tage unterschritt, wurden die Patienten mit einer „loading dose“ (Aufsättigungsdosis) von 500 mg Aspirin und 300 mg Clopidogrel versorgt (n=1). Der „Responder“-Status für Aspirin und Clopidogrel wurde vor der Intervention und teilweise im Verlauf getestet (siehe Kap. 2.4.). Aspirin und Clopidogrel sollte vor der Testung mindestens fünf Tage eingenommen werden, da die maximale Hemmung der ADP-induzierten Thrombozytenfunktion nach oraler Applikation nach 4-6 Tagen erreicht wird [39]. Bei fehlender „Response“ sollte eine Dosisescalation erfolgen. Vor einem weiteren „Responder“-Test sollte mindesten drei Tage die gleiche Dosis eingenommen werden. Um dem Auftreten von Thrombembolien vorzubeugen, wurde die bisherige duale TFH periinterventionel mittels ACT-gesteuerter Heparinisierung (5000 IE) ergänzt. Für „Responder“ bestand die Medikation nach dem Eingriff aus 100 mg/d Aspirin dauerhaft und 75 mg/d Clopidogrel bis zur ersten Kontrolluntersuchung nach drei Monaten. Je nach Befund wurde Clopidogrel nach drei Monaten abgesetzt oder weitergeführt.

2.7. Follow-up

Verlaufskontrollen fanden mittels DSA, CTA bzw. MR zum Zeitpunkt sechs Wochen, drei Monate, sechs Monate, ein Jahr, zwei Jahre bzw. drei Jahre nach Intervention statt. Zur Beurteilung des angiographischen Verlaufs und der Ergebnisse der behandelten Aneurysmen nahmen wir eine vereinfachte Form der O'Kelly-Marotta Klassifikation (OKM) zur Hilfe, die Aneurysmen anhand ihrer Kontrastmittelfüllung in A – komplette Füllung (>95 %), B – inkomplette Füllung (5-95 %), C – Kontrastmittelrest (<5 %) und D – keine Kontrastmittelfüllung (0 %) einteilt [86].

Neben dem bildgebenden Verlauf wurde auch der klinisch-neurologische Verlauf analysiert. Wir erarbeiteten eine subjektive Klassifikation des Behandlungserfolges, die den klinischen Verlauf, die Notwendigkeit einer Re-Intervention und auftretende Komplikationen widerspiegelt. Die Patienten wurden hierzu auf einer Skala von 1-4 (1 – Besserung, 2 – verzögerte Besserung, 3 – keine Besserung, 4 – Tod) bewertet.

2.8. Software und Statistische Auswertung

Zur Datenerhebung wurden neuroradiologische, neurologische und ophthalmologische Befunde aus der Patienteninformations-Software *SAP* retrospektiv zusammengetragen. Für die Messungen der Aneurysma-Größe und der Diameter der proximalen und distalen Trägergefäße wurde die Software *PACS Software Centricity RA 1000*, GE Healthcare genutzt. Die Vermessung der Aneurysmen erfolgte anhand von drei Diameter in einer Ebene (D1=Länge, D2=Höhe, B=Basis) und einem Diameter orthogonal zu den vorigen (D3=Breite). Da die Digitalen Subtraktions-Angiographien (DSA) vor September 2011 in einer älteren Version von *PACS* gespeichert wurden und somit die Maße nicht einheitlich waren, wurden die DSA der ersten 12 Patienten, die zwischen Februar 2009 und September 2011 mit einem FD behandelt wurden, auf der Angiographie-Station (Artis Zee dF Siemens, Erlangen, Deutschland) abgerufen und dort vermessen. Informationen über den

Responder-Status ASS und Clopidogrel wurden dem Laborinformationssystem *Lauris* entnommen.

Die statistische Aufarbeitung und Auswertung der Daten erfolgte mit *Microsoft® Excel® für Mac 2011* (Version 14.2.0) und *IBM® SPSS® Statistics* (Version 22.0.0.0). Die Auswertung hat v.a. deskriptiven Charakter.

3. Ergebnisse

3.1. Klinische Daten

3.1.1. Symptome

Bei 7/28 Patienten (25 %) stellte man aufgrund einer vorausgegangenen Subarachnoidalblutung (SAB) mit initialer Behandlung durch eine Stent-gestützte Coil-Embolisation und jetzt behandlungsbedürftigem Rest-Aneurysma oder nach SAB aus einem anderen Aneurysma die Indikation zur Behandlung des Aneurysmas mittels FD; bei 2/7 Patienten in der Akutsituation innerhalb der ersten fünf Tage nach der SAB. Eine der Patientinnen erlitt ca. drei Monate nach FD-Implantation, die in einem anderen Zentrum durchgeführt wurde, eine SAB. Bei zwei der Patienten war der Nachweis eines Aneurysmas nach SAB erst im Verlauf möglich. Der Zeitraum zwischen SAB und FD- Behandlung betrug hier vier bzw. 19 Monate. Dieser Zeitraum betrug bei den restlichen fünf Patienten zwischen zwei Tagen und 14 Monaten. Längere Zeitspannen zwischen SAB und FD-Behandlung ergaben sich bei Zustand nach Aneurysma-Rezidiv nach Vorbehandlung mittels Coiling oder Clipping. Zur Einteilung des Schweregrades der SAB wurden die Patienten einem Stadium I bis V der Hunt und Hess-Klassifikation (Tabelle 5) zugeordnet. Die Daten hierzu wurden aus der bereits vorgenommenen Einteilung während des stationären Aufenthalts übernommen. Bei 2/7 Patienten fehlten diese Angaben.

Tabelle 5: Hunt und Hess-Klassifikation der Patienten mit SAB

Stadium	Klinik	Patienten-Anzahl
I	Asymptomatisch oder leichte Kopfschmerzen	Keine
II	Mäßig bis schwere Kopfschmerzen und/oder Nackensteifigkeit und/oder Hirnnervenausfälle	2
III	Somnolenz, Verwirrtheit und/oder leichtes fokales neurologisches Defizit	1
IV	Stupor und/oder mäßige bis schwere Hemiparese	Keine
V	Tiefes Koma, Dezerebrationszeichen	2

Zwei Patienten mit SAB ohne Klassifikation

Die einzelnen Stadien der Hunt und Hess-Klassifikation richten sich nach dem Bewusstseinszustand, den neurologischen Ausfallerscheinungen sowie dem zerebralen und meningealen Schmerzzustand des Betroffenen und der damit einhergehenden Prognoseeinschätzung [17].

Aufgrund der Kompressionswirkung des Aneurysmas zeigten 12/28 Patienten (43 %) initial Anzeichen einer Hirnnervenlähmung. Fünf Patienten präsentierten sich mit einer mindestens einseitigen Visusminderung. Vier (14 %) zeigten eine komplette oder partielle Parese des N. oculomotorius mit Akkomodationsstörung, Störung der Pupillenreaktion, Ptosis und/oder Mydriasis. Bei einem Patienten (4 %) war die Funktion des rechten N. abducens eingeschränkt. Die Abducensparese führte zur Wahrnehmung von Doppelbildern beim Blick nach rechts mit Aneurysma der rechten ACI. Von insgesamt sechs Patienten lagen Augenärztliche Befunde vor (Tabelle 6).

Tabelle 6: Augenärztliche Befunde [83]

Pat. Nr.	Gesichtsfeld-defekt	Visus RA	Visus LA	Aneurysma-Lokalisation
12	Ja	0,125	0,16	ACI li.
14	Ja	0,5	1	ACI re.
17	Ja	1	1	ACI li.
19	Ja	1	0,32	ACI li.
21	Nein	0,4	0,3	ACI li.
23	ja	1	1	ACI li.

LA – linkes Auge, RA – rechtes Auge

Ein weiterer Patient zeigte in der neurologischen Untersuchung eine unspezifische Gefühlsstörung im Bereich der rechten Wange als Hinweis auf eine Trigemini-Affektion im Sinus cavernosus. Bei einer anderen Patientin fiel ein Kulissenphänomen mit Uvuladeviation nach rechts mit ACI Aneurysma links auf. Ein Patient erlebte wiederholt eine TIA ähnliche Symptomatik mit Verschwommen Sehen, Schwäche des rechten Arms und Kopfschmerz in zwei dieser Episoden. Die letzte dieser Episoden begann drei Tage vor Vorstellung des Patienten in der Klinik. Eine SAB konnte ausgeschlossen werden. In diesem Fall wurde stark angenommen, dass das Aneurysma in der ACI li. die für die Symptomatik ursächliche Emboliequelle darstellte.

Neben den Patienten mit vorausgegangener SAB oder Hirnnervenparesen hatten vier Patienten (14 %) unspezifische Symptome, wie Kopfschmerzen oder Schwindel. Eine Patientin (Nr. 20) mit Riesen-Aneurysma (11 x 15,5 x 11,4 mm³ nicht verkalkter Anteil) in der supraokularen rechten ACI zeigte Hinweise auf ein Frontalhirnsyndrom im Rahmen von schon länger bestehender und im Verlauf zunehmender Aggressivität und Impulsivität, Störung des Kurzzeitgedächtnisses, verbalem Abrufdefizit für unstrukturiertes Material, Beeinträchtigungen der Exekutivfunktionen und höheren Aufmerksamkeitsfunktionen (Abbildung 9). Bei weiteren 4/28 Patienten (14 %)

war das Aneurysma ein Zufallsbefund im Rahmen neuroradiologischer Diagnostik für andere Zwecke.

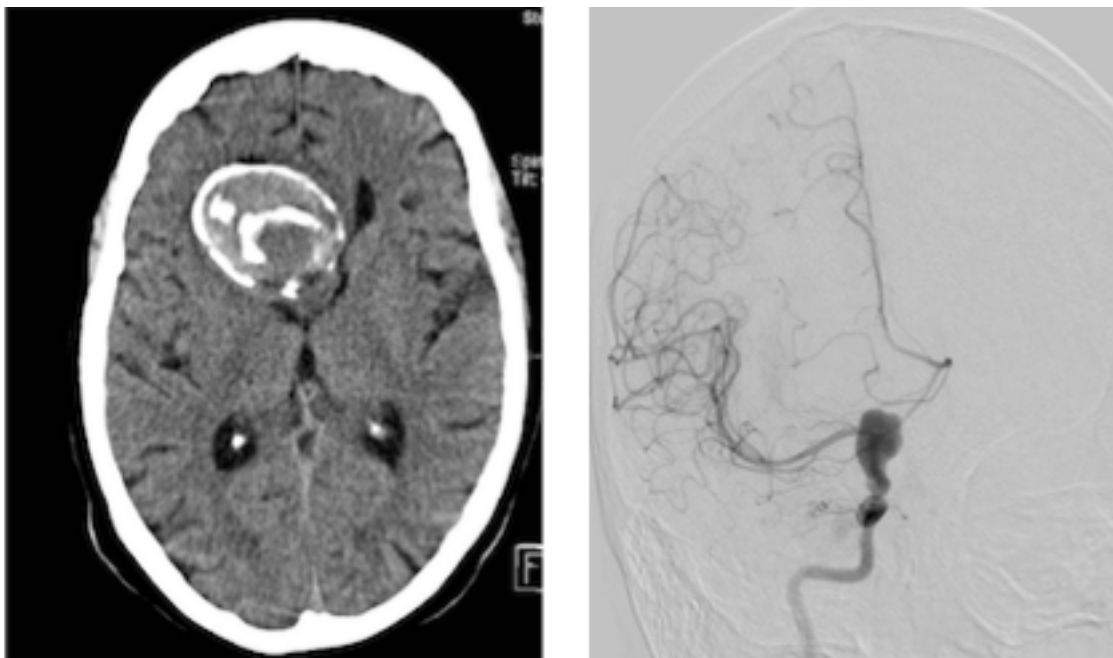


Abbildung 9: Patientin Nr. 20; teilweise verkalktes Riesenaneurysma [83]

3.1.2. Befundlokalisation, -ausdehnung und -beschaffenheit

Je nach Aneurysma-Größe wurden die Patienten in drei Klassen eingeteilt. 15 Patienten ließen sich in die Klasse Aneurysma-Größe <10 mm einteilen, 11 Aneurysmen wiesen eine Größe von 10-20 mm auf und zwei eine Größe von >20 mm. Bei 11 der insgesamt 28 Patienten (39 %) war der Durchmesser der Basis zwischen Aneurysma-Sack und Trägergefäß <5 mm, bei 12 Patienten (43 %) 5-10 mm und bei fünf Patienten (18 %) >10 mm. Wir unterschieden bei der Konfiguration des Aneurysmas diejenigen mit einer breiten Basis (n=19) und andere gekennzeichnet durch eine irreguläre Gefäßform (fusiform, n=7). Der Sprung im Diameter vom proximalen zum distalen Trägergefäß betrug im Mittel 0,7 mm (Spanne 0-3,9 mm).

Die Aneurysmen befanden sich hauptsächlich im vorderen Karotis Stromgebiet (20/28; 71 %); die meisten von ihnen in der A. carotis interna (ACI; n=19; 68 %), ein Aneurysma in der A. cerebri media (ACM; n=1; 4 %). Acht Aneurysmen waren im hinteren vertebrobasilären Stromgebiet lokalisiert, davon vier in der A. basilaris (14 %) und vier in einer der beiden Aa. vertebralis (14 %).

3.1.3. Kardiovaskuläre Risikofaktoren

71 % der Patienten (20/28) wiesen mindestens einen der kardiovaskulären Risikofaktoren oder eine Kombination bestehend aus arterieller Hypertonie, Nikotinabusus, Ex-Nikotinabusus, Adipositas und Hypercholesterinämie auf. Es gab keinen Hinweis auf das Bestehen eines Diabetes mellitus in unserer Kohorte. Am häufigsten fanden wir die Diagnose arterielle Hypertonie (12/28, 43 %) und Nikotin- oder Ex-Nikotinabusus (8/28; 29 %).

3.2. Technischer Erfolg

Bei 23/28 Patienten (82 %) stellte die FD-Implantation die erste Behandlung des Aneurysmas dar. Die restlichen fünf Patienten erhielten einen FD nach Clipping eines anderen Aneurysmas (n=2; 7 %), nach Clipping und Stent-gestütztem Coiling, jedoch mehrfach rezidivierendem Aneurysmas (n=1; 4 %) und bei Rezidiv nach Stent-gestütztem Coiling (n=1; 4 %). Eine Patientin wurde in einem anderen Zentrum mittels FD behandelt. Nach Aneurysmaruptur vier Monate nach Behandlung wurde die Patientin im Hause mit einem zweiten FD versorgt. 4/5 bereits vorbehandelten Patienten hatten eine vorausgegangene SAB. Folglich implantierten wir in drei Fällen im Rahmen der Erstversorgung einen FD in das Trägergefäß eines bereits rupturierten Aneurysmas.

Bei 19 von insgesamt 28 Patienten gelang es auf Anhieb, den FD adäquat im aneurysmatragenden Gefäß zu platzieren.

Der Durchmesser der implantierten Stents variierte in der Länge zwischen 15-50 mm und im Durchmesser zwischen 2,5-5,5 mm.

Um eine bessere Adaptation des Stents an die Gefäßwand zu erzielen, wurde bei sechs Patienten mittels Ballon nach Absetzen des FD's nachdilatiert (Hiperform, Gateway, Maverick). Bei einer dieser Patienten wurde das Aneurysma zusätzlich zu der Versorgung mittels FD mit Coils bepackt. Zwei weitere erhielten zusätzlich einen Stent (Pharos-Stent, Coroflex-Blue Neo).

Während derselben Sitzung stellte man bei insgesamt 3 Patienten die Indikation für einen zweiten FD, um das jeweilige Aneurysmalumen im Verlauf hämodynamisch suffizient vom Blutfluss auszuschließen zu können. Der zweite FD wurde hierbei teleskopartig überlappend in den ersten vorgeführt und abgesetzt. Auf diese Weise konnte eine höhere Maschendichte und eine längere Überdeckungsstrecke erwirkt werden, was die Flussumlenkung im Träegergefäß am Aneurysmaostium vorbei fördert und folglich zur Aneurysmathrombosierung führt.

Während zwei Interventionen entstand auf der inneren Oberfläche des Stents thrombotisches Material, welches über die lokale Gabe von Abcixmab (Reopro®, Janssen Biologics, Niederlande) aufgelöst werden konnte. Die betroffenen Patienten wurden mit einer Erhaltungsdosis über 12 h weiter versorgt.

3.3. Verschlussrate

Im Beobachtungszeitraum von Februar 2009 bis Dezember 2014 erhielten 26/28 Patienten mindestens eine DSA; die meisten von ihnen drei Monate nach der Intervention. Eine Patientin zog kurz nach der Behandlung ins Ausland, weshalb der angiographische Verlauf nicht mehr beurteilt werden konnte. Eine weitere Patientin mit Multiplen Myelom erhielt MR-Bildgebung statt DSA, um die Nierenfunktion zu schonen. Sechs Monate nach der Intervention verloren wir eine Patientin aufgrund einer intrazerebralen Blutung (ICB) während der zweiten FD-Sitzung.

Noch während des postinterventionellen Klinikaufenthalts innerhalb der ersten 2-3 Tage erhielten 22 Patienten eine CT-Angiographie, zwei Patienten ein MRT und vier eine DSA.

Aufgrund des flussumleitenden Effekts durch das feine Maschenwerk des FD's und die sich hieraus ergebende Blutflussreduktion in das Aneurysmalumen, beobachteten wir eine beginnende Thrombosierung schon am Ende der Intervention bei 2/28 Patienten (7%). Weitere neun Patienten (32%) zeigten während der Behandlung einen verzögerten Einstrom und eine Kontrastmittelstagnierung in dem Aneurysma. Die Schädelbildgebung (MRA und/oder CTA) innerhalb der ersten zwei bis drei Tage nach Intervention zeigte bei 14% der Patienten (4/28) einen kompletten Verschluss des Aneurysmalumens. Einer dieser Patienten erhielt zusätzliches „Coilpacking“; ein weiterer einen zusätzlichen FD während derselben Sitzung.

Nach Entlassung wurden Kontrollbildgebungen im Verlauf von 6 Wochen bis maximal 3 Jahren nach Behandlung durchgeführt. Diese Daten standen zur statistischen Auswertung für 27 von 28 Patienten zur Verfügung; nach sechs Monaten für 26 von 28 Patienten (siehe 3.1.2. Follow-Up). Drei Monate nach Intervention beobachteten wir einen kompletten Aneurysmaverschluss in 16 von 27 Fällen (59%). Sechs Monate nach der Stentimplantation waren insgesamt 63% (17/27) der Aneurysmen eliminiert. Dieses Ergebnis stieg auf 73% (19/26) nach einem Jahr und auf 77% (20/26) nach zwei Jahren an.

Da die Einteilung nach OKM-Skala auf KM-Eigenschaften in der Angiographie basiert, beschränkten wir uns bei der Evaluation der Okklusionsrate nach O' Kelly-Marotta auf Patienten, die im Verlauf eine DSA erhielten. Somit konnte im follow-up der Erfolg von 26/28 Patienten nach OKM eingestuft werden (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Beste Ergebnisse nach der O'Kelly-Marotta-Skala (OKM) im gesamten Follow-up Zeitraum [83]

OKM-Grad	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit (%)
A	1	4
B	1	4
C	4	15
D	20	77
Gesamt	26	100

A totale Füllung, B subtotale Füllung, C Resteinstrom, D keine Füllung

77% (20/26) erreichten nach OKM das beste Ergebnis (D keine KM-Füllung). In 14 dieser 20 Fälle (70%), beobachteten wir eine ausbleibende KM-Füllung und somit einen konsequenten Ausschluss des Aneurysmalumens vom Blutstrom bereits drei Monate nach der Behandlung mittels FD. Nach einem Jahr stieg die relative Häufigkeit der Aneurysmaverschlussrate der Patienten, die Grad D nach OKM erreichten, auf 90%; nach 2 Jahren auf 100% (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Zeitpunkt (in Monaten) des Erreichens OKM Grad D [83]

Monate	Absolute Häufigkeit	Kumulative Häufigkeit (%)
3	14	70
6	2	80
12	2	90
24	2	100
Gesamt	20	100

Die meisten der Patienten (22/26) erhielten im Verlauf eine DSA-Bildgebung drei Monate nach Intervention. Zu diesem Zeitpunkt stufen wir 14 Patienten (64%) in Grad D ein, 6 Patienten (27%) in Grad C (Resteinstrom) und 2 Patienten (9%) in Grad B (subtotale Füllung). Keiner von den DSA-

Bildgebungen drei Monate nach Intervention zeigte einen Befund, der dem OKM Grad A (totale Füllung) entsprach. Im Verlauf kam es zu keiner Rückstufung im KM-Füllungsgrad oder einem Aneurysma-Rezidiv.

Bis auf einen Patienten, der Grad D erst zwei Jahre nach Intervention erzielte, zeigte sich bei vier von sechs Patienten, die im follow-up nicht in Grad D eingestuft werden konnten, eine Stentüberdeckung von unter 5 mm proximal und distal des Aneurysmaostiums.

3.4. Neurologische Konsequenzen und Effekte

Klinik und Neurologie postinterventionell

Noch während des postinterventionellen Klinikaufenthaltes kam es bei einem Patienten zum Sistieren der, mit dem Aneurysma-assoziierten Kopfschmerzen. In sechs weiteren Fällen kam es im selben Zeitraum zu einer klinischen Verbesserung der vorherigen Einschränkung der Hirnnervenfunktion. In diesen sechs Fällen waren eine ehemals beschriebene Ptosis, Diplopie, Hemianopsie und/oder Visuseinschränkung, die zwischen 9 Tage bis 6 Monate bis zur Intervention existierten, rückläufig.

Innerhalb der ersten zwei bis drei Tage nach Implantation eines FD's, zeigten sich bei 4/28 Patienten (14%) neurologische Defizite, die mit der Intervention in Verbindung gebracht werden konnten.

Bei Patient Nr. 6, mit einem komplex konfigurierem Aneurysma an der proximalen A. basilaris und periinterventionell aufgetretenen thrombotischen Auflagerungen, welche die Gabe einer TFH (Reopro®) notwendig machten, entwickelte sich eine Dysarthrie und eine umschriebene Parese des rechten Arms. Eine MR-Bildgebung zwei Tage nach der Intervention zeigte ischämische Läsionen im Cerebellum beidseits, im linksseitigen Thalamus und im Splenium des Corpus callosum. In einem anderen Fall (Patientin Nr. 26 mit bereits erlittener SAB), entschloss man sich, die Sedierung wegen unsicherem Verschluss des Aneurysmas weiterhin fortzuführen. Unter der dualen TFH kam es wiederholt zu spontanen Blutungen aus Mund, Nase und Tracheostoma.

Eine Blutungsquelle ließ sich bei der HNO-ärztlichen Untersuchung allerdings nicht nachweisen. Zum Zeitpunkt der Verlegung in eine heimatnahe Klinik, bestanden Symptome wie Ptosis und Anisokorie als Folge der SAB weiterhin. Eine weitere Patientin (Nr. 14) präsentierte sich nach dem Eingriff mit einer Aphasie im Sinne von Wortverwechslungen und Wortfindungsstörungen, die sich im Verlauf rasch zurückbildeten und bei Entlassung nicht mehr präsent waren. In Korrelation zu dieser Neurologie, fand man in der CTA eine, im dorsolateralen Bereich der linken Hemisphäre gelegene, umschriebene intraparenchymale Blutung mit 15 mm Durchmesser, nach Behandlung eines ACI Aneurysmas auf der rechten Seite. Patient Nr. 3 präsentierte sich kurz nach der Intervention mit psychotischen Symptomen. Der Patient war vorübergehend zur Zeit nicht orientiert und verhielt sich deutlich agitiert. Bei Entlassung zeigte er einen regelrechten postinterventionellen Befund. Zu keinem Zeitpunkt ereignete sich eine Ruptur des behandelten Aneurysmas.

Klinik und Neurologie im Verlauf

Auch während des follow-up wurde das klinisch-neurologische Ergebnis nach Implantation eines FD's evaluiert (Tabelle 9). So stuften wir 8/17 Patienten (47%) mit praeinterventionell fokalen neurologischen Symptomen oder Hirnnervenlähmung in *Kategorie 1* – klinische Besserung ein. Keiner von ihnen musste aufgrund eines Rezidivs nachbehandelt werden. 5/17 Patienten (29%) mit verzögert einsetzender klinischer Besserung wurden zu *Kategorie 2* gezählt. Bei drei dieser fünf Patienten in *Kategorie 2* fehlte eine ausreichende Stentüberdeckung von proximal und distal > 5 mm. In drei Fällen wurde keine Rückbildung vorheriger fokaler neurologischer Symptome beobachtet und somit in Behandlungseffekt *Kategorie 3* eingestuft. Bei einem dieser Patienten (Nr. 12) beobachteten wir sogar eine klinische Verschlechterung der Sehfähigkeit. In diesem Fall betrug die Zeitspanne zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und der Implantation eines FD's sechs Monate. Bei einem weiteren Patienten (Nr. 21) führte die fortwehrende Kompression des N. abducentis für insgesamt 1 ½ Jahre zu einem derartigen Schaden, dass es auch hier keine Symptombesserung festgestellt werden konnte. Bei dieser Patientin fehlte zu-

sätzlich eine ausreichende Stentüberdeckung von > 5 mm proximal und distal. Der dritte Patient in *Kategorie 3* (Nr. 15) präsentierte sich mit einem Riesenaneurysma (max. Durchmesser 22 mm) mit einem starken jetförmigen Einstrom. Man entschied sich deshalb zwei FDs teleskopartig zu implantieren, um die Rekonstruktion der Aneurysma-tragenden Arterie sicherzustellen. Von diesem Patienten waren keinerlei Verlaufsuntersuchungen verfügbar, weshalb wir ihn wegen einem ausbleibenden Behandlungseffekt in *Kategorie 3* einstufen. Noch während der erneuten Behandlung des Patienten Nr. 19 kam es zu einer ICB in der kontralateralen Hemisphäre mit tödlichem Ausgang (*Kategorie 4*).

Von denjenigen Patienten, bei denen keine ausreichende Stentüberdeckung des Aneurysmaostiums erzielt werden konnte (6/27), zählten wir eine Patientin nach Behandlungserfolg zu *Kategorie 3* (Nr. 21), 4 der Patienten zu *Kategorie 2* (Nr. 2, 4, 8, 25) und eine Patientin zu *Kategorie 1* (Nr. 13).

Tabelle 9: Klinischer Behandlungseffekt [83]

Behandlungseffekt	Anzahl Patienten	Relative Häufigkeit (%)
Kategorie 1	8	47
Kategorie 2	5	29
Kategorie 3	3	18
Kategorie 4	1	6
Gesamt	17	100

Kategorie 1 – klinische Besserung, *Kategorie 2* – verzögerte Besserung, *Kategorie 3* – keine Besserung oder Verschlechterung, *Kategorie 4* – Tod

3.5. Komplikationen

Die häufigste Komplikation im Verlauf (4/27; 15%) war die In-Stent-Stenose (siehe Abbildung 10). Die Mehrzahl der Stenosen (3/4) hatte keine klinisch/hämodynamische Relevanz und bildeten sich während des follow-up zurück. Nur bei Patient Nr. 7 mit einer höhergradigen Stenose entschied man, eine zusätzliche PTA durchzuführen (Ballondilatation fünf Monate nach FD und

Stenting 7 Monate nach FD). Da dieser Patient initial als non-responder galt, eskalierte man die Dosis von Clopidogrel auf 150 mg/d für 1 ½ Jahre. Nach einer Reperfusion des Aneurysmas wurde die Clopidogrel-Dosis reduziert. Zwei Jahre nach der Intervention obliterierte das Aneurysma. Bei den übrigen drei Patienten mit In-Stent-Stenose wurde nicht reintervenierte, sondern lediglich die Clopidogrel-Dosis von 70 mg auf 150 mg/d erhöht. Diese drei Patienten mit In-Stent-Stenose erreichten OKM Grad *D* drei Monate nach FD-Implantation. Wir beobachteten keinerlei Reperfusion.

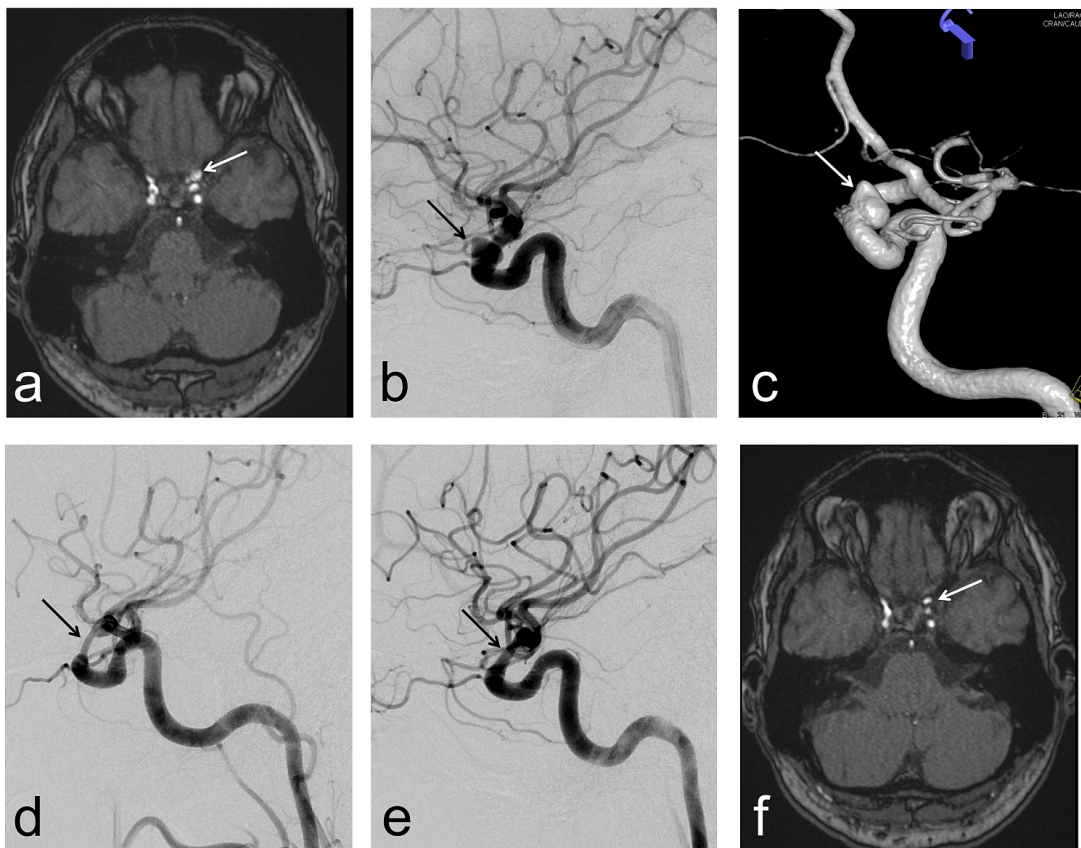


Abbildung 10: Postinterventionelle Stenose (Patient Nr. 25) [83]
 44-jähriger Mann mit inzidentem Aneurysma in der linken ACI in einer MR-Angiographie (a), bestätigt in einer DSA (b,c). Nach FD-Implantation wurde eine nicht-symptomatische In-Stent-Stenose beobachtet. Der Befunde war im sechs Monate follow-up (d) und im 12 Monate follow-up (e) und einer weiteren nicht-invasiven Bildgebung (f) stabil.

Im weiteren Verlauf ereignete sich bei zwei Patienten (7%) als Konsequenz einer FD-Behandlung ein kompletter Gefäßverschluss. In einem Fall obliterierte die A. cerebelli anterior inferior (AICA), die an der Aneurysmabasis entsprang. Nach einem Jahr zeigte die Bildgebung eine suffiziente leptomeningeale Kollateralisation, weshalb sich keine neurologischen Ausfälle ergaben (Pat. Nr. 22). Der andere Patient entwickelte einen segmentalen Verschluss der linken A. vertebralis (VA) auf Höhe des aneurysmatragenden Gefäßes (Pat. Nr. 28). Auch hier kam es zu keinen neurologischen Symptomen. Bei einem von zwei Patienten (Nr. 14 und 17), die im Verlauf ein Endoleak entwickelten, wurde ein zweiter FD platziert, sodass sechs Monate nach der initialen FD-Intervention OKM Grad *D* erreicht werden konnte. Über den gesamten Beobachtungszeitraum ereignete sich keine SAB. Tabelle 10 gibt einen Überblick über im Verlauf aufgetretene Komplikationen nach der Behandlung mittels FD.

Tabelle 10: Komplikationen im Verlauf [83]

Komplikation	Anzahl Patienten	Relative Häufigkeit (%)
Keine	18	67
Endoleak	2	7
Stenose	4	15
Gefäßverschluss	2	7
ICB	1	4
Gesamt	27	100

ICB – intrakranielle Blutung

Eine Zusammenfassung aller Patienten mit Aneurysma Charakteristika, Komplikationen und Behandlungseffekt ist in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Patientenkollektiv [83]

Pat. Nr.	Alter	Ge- schlecht	Initiale Symptome	Aneurysma (Lokalisation, max. Diameter mm)	Besonderheiten	Komplikationen	OKM	Behand- lungseffekt
1	55	w	Lähmung N. III links	ACI links, 15	keine	keine	D	1
2	8	m	Kopfschmerzen	BA, 26	keine	keine	D	2
3	39	m	Schwindel, Kopfschmerzen	VA links, 11	keine	keine	D	1
4	51	w	SAB	BA, 20	Rezidiv nach Stent-assistiertem Coiling	keine	C	2
5	75	w	Lähmung N. VI rechts	ACI rechts, 13	keine	keine	D	1
6	54	w	Zufallsbefund	BA, 8	Coiling, PTA, Reopro®	Zerebelläre Ischämie	D	1
7	59	w	Lähmung N. III links	ACI links, 19	PTA, Stent im Verlauf	Stenose	C	2
8	39	w	SAB	ACI links, 3	Rezidiv nach Clipping und Stent-assistiertem Coiling	keine	C	2
9	43	m	TIA	ACI links, 4	PTA, Reopro®	keine	D	1
10	62	w	Lähmung N. III rechts	ACI rechts, 12	keine	keine	D	1
11	61	w	Zufallsbefund	ACM rechts, 8	keine	Stenose	D	1
12	60	w	Lähmung N. II	ACI links, 21	2 FDs in derselben Sitzung	keine	k.a.	3
13	52	w	Lähmung N.VI/2 rechts	ACI rechts, 23	keine	keine	D	1
14	61	w	Lähmung N. II und III rechts	ACI rechts, 16	PTA, zweiter FD im Verlauf	Endoleak	D	2
15	56	w	Lähmung N. II und III rechts	ACI rechts, 22	2 FDs in derselben Sitzung	keine	k.a.	3
16	52	m	SAB	VA rechts, 3	2 FDs in derselben Sitzung	keine	D	1
17	60	w	Lähmung N. III und VI links	ACI links, 11	keine	Endoleak	D	2
18	52	w	SAB	ACI links, 4	keine	keine	D	1
19	54	w	Lähmung N. II und III links	ACI links, 12	zweiter FD im Verlauf	ICB rechts in zweiter FD-Sitzung	B	4
20	54	w	Frontalhirnsyndrom	ACI rechts, 16	keine	keine	D	1
21	83	w	Lähmung N. II und VI links	ACI links, 16	PTA	keine	A	3
22	55	m	SAB	BA, 6	keine	Gefäßverschluss	D	1
23	50	w	SAB	ACI links, 4	zweiter FD im Verlauf	keine	D	1
24	22	w	Lähmung N. IX links	ACI links, 16	keine	keine	D	1
25	44	m	Zufallsbefund	ACI links, 5	keine	Stenose	D	1
26	63	f	SAB nach FD ex domo	ACI rechts, 6	PTA	Stenose	D	2
27	71	w	Schwindel	VA rechts, 11	PTA	keine	C	2
28	70	w	Zufallsbefund	VA links, 5	keine	Gefäßverschluss	D	1

Behandlungseffekt: 1 – klinische Besserung, 2 – verzögerte Besserung, 3 – keine Besserung oder Verschlechterung, 4 – Tod; D – nach 3 Monaten; ACI – A. carotis interna, BA – A. basilaris, FD – Flow Diverter, PTA – perkutane transluminale Angioplastie, SAB – Subarachnoidalblutung, VA – A. vertebralis

4. Diskussion

Das primäre Ziel der Behandlung zerebraler Aneurysmen ist ein kompletter Verschluss des Aneurysmalumens, um eine mögliche Aneurysmaruptur mit einer damit einhergehenden potentiell tödlichen SAB zu vermeiden und um die durch die raumfordernde Wirkung eines Aneurysmas bedingten neurologischen Symptome zu lindern. Mit dem technischen Fortschritt in der Bildgebung ist man immer häufiger mit dem Zufallsbefund eines zerebralen Aneurysmas ohne gegenwärtige Beeinträchtigung für den Patienten konfrontiert. Vor allem bei inzidentellen Aneurysmen stellt sich daher die entscheidende Frage nach dem optimalen Behandlungsmanagement. Das Dilemma entsteht, wenn das Risiko verbunden mit einer präventiven neurochirurgischen oder endovaskulären Behandlung dem Rupturrisiko eines unbehandelten Aneurysmas gegenübergestellt werden muss. Korja et al. [11] berichtet, dass das Lebenszeitrisko für die Ruptur eines ansonsten asymptomatischen unbehandelten zerebralen Aneurysmas bei fast 30% liegt (jährliche Rupturrate pro Patient 1,6%). Die Aneurysmagröße (< 7 mm) stellt im Verlauf kein Ausschlusskriterium für eine Ruptur dar, weshalb bei der Entscheidungsfindung über den Behandlungsweg Risikofaktoren, wie weibliches Geschlecht und die aktuelle Raucheranamnese mit einbezogen werden sollte. Im Durchschnitt ereignete sich die SAB im arbeitsfähigen Alter von 51 Jahren. Die Folgen einer SAB können für den Patienten von geringen Residuen über Schwerstbehinderung bis zum Tod reichen und werden maßgeblich durch den Ausprägungsgrad des Vasospasmus bestimmt [87].

Andere Studien identifizierten eine lobulierte Aneurysmakonfiguration, multiple Aneurysmen und Wachstum im Verlauf als weitere Risikofaktoren für eine SAB [13, 88]. Der aus einer 2014 im *Lancet Neurology* veröffentlichten Studie hervorgehende PHASES Score teilt die Patienten anhand von sechs leicht zu evaluierenden Risikofaktoren für die 5-Jahres-Rupturwahrscheinlichkeit (Population, Hypertonus, Alter, Aneurysmagröße, vorangegangene SABs, Strombahn) ein und dient so als Vorhersagehilfe für den natürlichen Verlauf eines jeden Patienten [89].

Der zu erwartende Erfolg für die Behandlung zerebraler Aneurysmen mittels FD setzt sich aus der angiografisch dokumentierten Verschlussrate und der Rekonvaleszenz beeinträchtigter Hirnnervenfunktionen zusammen.

Für die Einordnung des angiografischen Verlaufs nach FD nutzen wir die Einteilung des KM-Füllungsgrades nach O'Kelly-Marotta [86]. Die ehemals bei geclippten oder gecoilten Aneurysmen angewandte Skala nach Roy und Raymond [90] eignet sich nicht für die Beurteilung nach Behandlung mittels FD, da die initiale angiografische Evaluation und das folgende Monitoring des Aneurysmaverschlusses nach Coiling und nach FD von grundlegend unterschiedlicher Bedeutung ist. Zum einen ist eine persistierende Aneurysmaperfusion oder ein Resteinstrom direkt nach einer technisch erfolgreichen FD-Implantation üblich, nicht jedoch nach einer endosackulären Behandlung mittels Coils. Zum anderen wird im Verlauf ein Resteinstrom am Aneurysmahals nach konventionellem Coiling akzeptiert, während eine persistierende KM-Füllung am Aneurysmahals nach FD-Implantation ausreichen kann, um ein Größenwachstum und die Gefahr einer Ruptur aufrechtzuerhalten [86]. Die Einteilung nach O'Kelly-Marotta berücksichtigt zwei Dimensionen als Parameter, die zur Messung der Sicherheit des Aneurysmas als möglichen Blutungsquelle dienen:

- 1) eine Reduktion im KM-Füllungsgrad (anatomischer Aspekt)
- 2) die Förderung der KM-Stase im Aneurysmalumen (physiologischer Aspekt)

Joshi et al. [91] bestätigt mit seiner Arbeit die Zuverlässigkeit der OKM für die Bewertung des angiografischen Behandlungserfolges, die von Ärzten unterschiedlicher Spezialisierung und Erfahrung gleichermaßen angewendet werden kann. Mit der OKM erzielt man gleiche oder bessere Übereinstimmung in der inter- und intrapersonellen Beurteilung des angiografischen Ergebnisses.

In unserem Beobachtungsrahmen ergab sich nach drei Monaten eine Aneurysma-Verschlussrate von 59%, die entweder durch die Implantation eines zweiten FD's oder eine Abweichung vom Medikamentenplan eine Steigerung

auf 77% erfuhr. Eine nahezu komplette Okklusion wurde in weiteren 15% der Fälle erreicht. Zusammenfassend erzielten 92% der Patienten nach FD-Behandlung bezüglich der Verschlussrate optimale oder gute Ergebnisse. Bezüglich der OKM Skala erreichten 77% der behandelten Patienten Grad D, 70% von ihnen schon drei Monaten nach Intervention und 80% nach sechs Monaten. Unsere Ergebnisse sind vergleichbar mit den Daten einer Metaanalyse mit einer Okklusionsrate von 76% (95% KI, 70%-81%) im Follow up von sechs Monaten [78].

Analysiert man den Grad und die Dynamik der Aneurysmathrombosierung, zeigte sich, dass innerhalb des untersuchten Patientenpools die Stentüberdeckung von ≥ 5 mm proximal und distal des Aneurysmaostiums eine wichtige Rolle für einen frühen Aneurysmaverschluss spielte. Bei vier der sechs Patienten, die nicht OKM Grad *D* erreichten, war eine proximale und/oder distale Stentüberdeckung von ≥ 5 mm nicht gegeben. Ein Grund unserer Beobachtung ist möglicherweise die Aufrechterhaltung eines turbulenten Einstroms in das Aneurysmalumen über die Übergangszone zwischen dem der Gefäßwand anliegenden und dem das Aneurysmaostium überbrückenden Stentabschnitt. Die durchlässigere Übergangszone mit einer geringeren Metalldeckung entsteht durch die höhere Radialkraft des FD's über dem, das Aneurysmaostium bedeckenden Abschnitt. Die Tendenz zur Entfaltung mag aus der geringer ausgeprägten Stabilisierung durch einen zu kurz gewählten Stent resultieren. Diese Art der Stent-Deformation wurde ebenfalls in einer klinischen Fallstudie, die durch in vitro Versuche ergänzt wurde, beschrieben [92]. Estrade et al. versuchten die Ursachen und Effekte einer Stent-Deformation herauszuarbeiten. Die wichtigste Erkenntnis dieser Untersuchung ist, dass neben dem Freisetzen eines zu großen Stents, ein zu kurzer Gefäßabschnitt zum Absetzen des FD's häufiger zu einer Stent-Deformation mit einer terminalen Stenose führt. Auch wenn die Stenose nicht flusslimitierend erscheint, kann die unzureichende Entfaltung des FD's und das fehlende Anschmiegen des Stents an die Gefäßwand zu thromboembolischen Ereignissen führen. Aufgrund von Unterschieden im Durchmesser zwischen zu-

und abführenden Gefäßen, kann die Implantation eines zu groß gewählten FD's nicht immer vermieden werden. In diesem Fall kann sich der Abschnitt des FD's, der das Aneurysmaostium überbrückt, bis auf seinen Nominaldurchmesser ausdehnen. Vollständig entfaltet weist das Maschenwerk des FD's die höchste Dichte auf. Am Übergang des an der Gefäßwand anliegenden und des das Aneurysma überbrückenden Abschnitts entsteht eine durchlässige Übergangszone (TZ=*transition zone*, siehe Abbildung 11), in der die Poren des FD's weiter offen stehen und so das Aneurysma nicht suffizient aus dem Blutfluss ausgeschlossen werden kann [93].

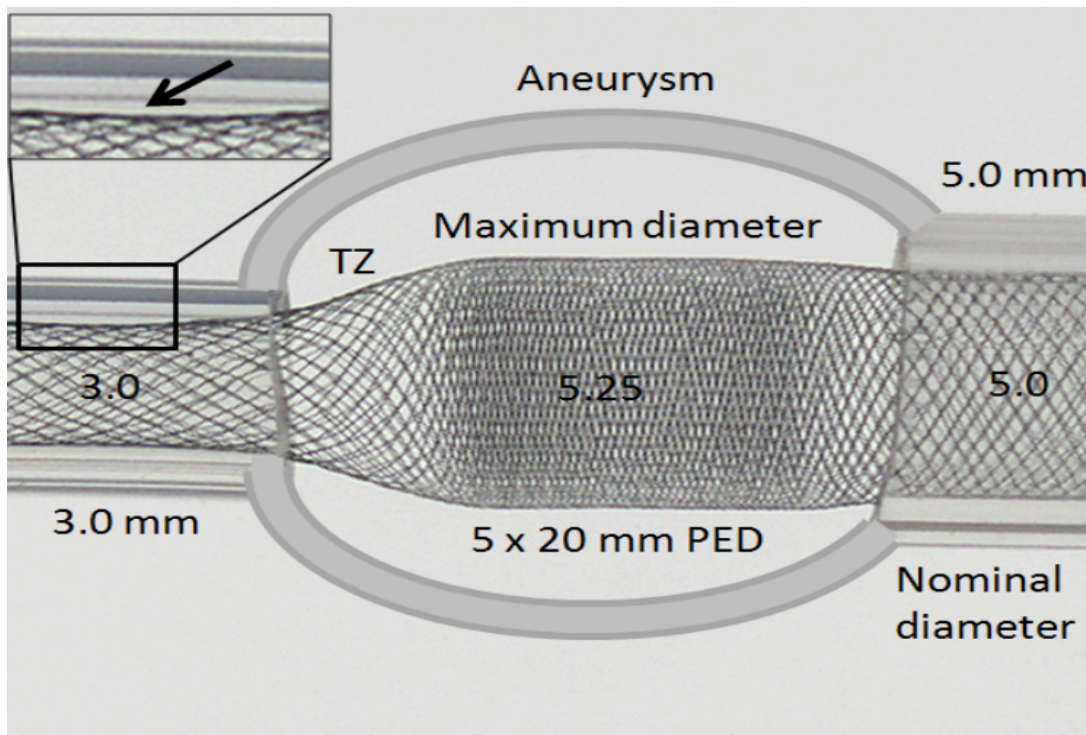


Abbildung 11: Transition Zone (TZ) [93]

Endoleak (schwarzer Pfeil) bei unzureichender Stentenfaltung eines zu groß gewählten Stents bei unterschiedlichem Gefäßdurchmesser des zu- und abführenden Gefäßes

Ferner zeigt eine Analyse der Hämodynamik der Aneurysmaokklusion durch FD im Tierexperiment, dass eine unzureichende Entfaltung des Stents im aneurysmatragenden Gefäß einen wesentlichen Einfluss auf die Dynamik und

das Behandlungsergebnis der Therapie mittels FD hat [94]. Ebenso resultiert die Implantation eines zu großen FD's und die Deformation des Stents in einer Minderung der Metalldeckung um 5-7% (vom Hersteller angegeben Metalldeckung 30%). Eine niedrigere Metalldeckung resultiert in einem persistierenden Bluteinstrom in das Aneurysmalumen und reduziert die Okklusionsrate im Follow-up von sechs Monaten [95]. Eine neue Generation des FD's versucht das Problem der variablen Metalldeckung durch unterschiedliche Ausdehnungsgrade zu überwinden. Der FD Surpass (Stryker Neurovascular, Fremont, Kalifornien) liefert eine konstant hohe Metalldeckung und Stentdichte und bleibt von Unterschieden im Gefäßdurchmesser unbeeinträchtigt. Diese Feinoptimierung verhindert das Auftreten der oben beschriebenen Übergangszone und ermöglicht so eine suffiziente Behandlung eines komplexer konfigurierten Aneurysmas mit nur einem FD. In ähnlicher Form verbessert die gleichmäßige Porendichte auch die Funktion des FD's, wenn Aneurysmen in einem kurvigen Gefäßabschnitt liegen. Konventionelle FDs, wie z.B. der PED (Abbildung 12) oder SILK, verlieren über ihre Konvexität an Metalldeckung, während der Surpass-FD eine konstante Maschendichte bietet [93, 96, 97].

Folglich wird klar, wie wichtig eine exakte Evaluation der Aneurysmakonfiguration und der Morphologie des proximalen und distalen Trägergefäßes ist, um eine komplette Entfaltung des Stents zu gewährleisten. Die Durchführung einer Rotationsangiografie zur besseren Beurteilung der Aneurysmamorphologie und Probeläufe in vitro oder am Simulator könnten helfen, die jeweilige Aneurysmakonfiguration in ihren Einzelheiten eines jeden Patienten mit dem Ansatz der personalisierten Medizin genauestens zu erfassen und die bevorstehende Intervention zu trainieren.

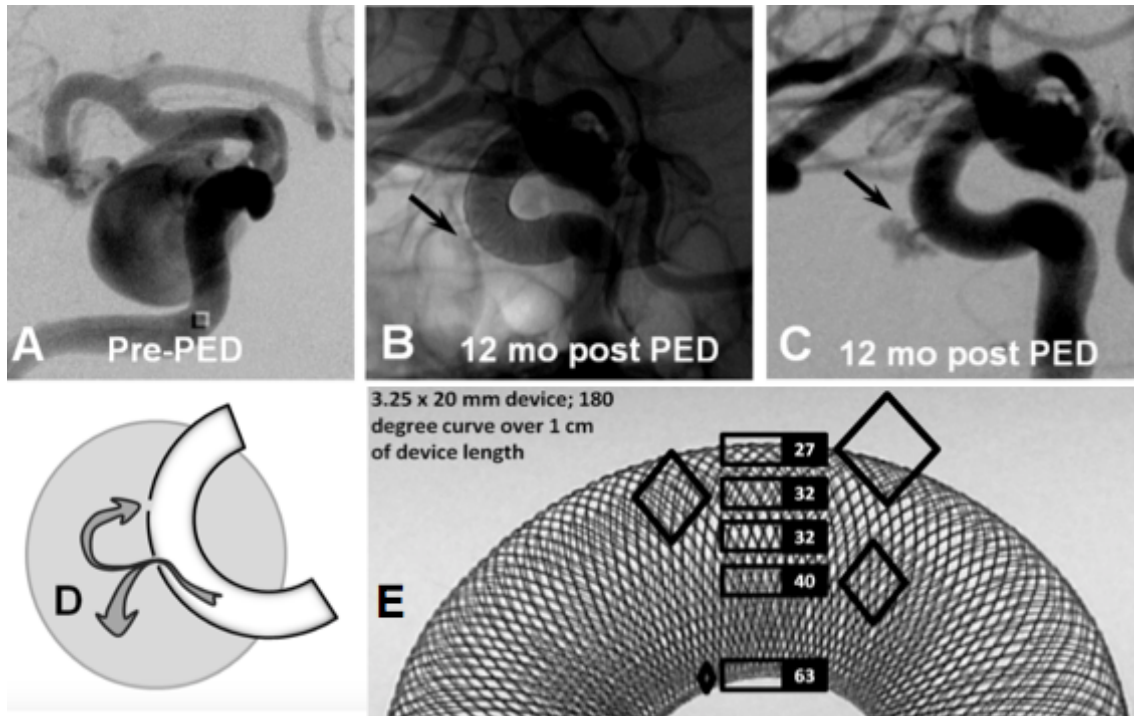


Abbildung 12: Variabilität in der Metalldeckung in Gefäßwindung [93]
 (A) Aneurysma in der ACI; (B, C) 12 Monate nach FD, persistierender Injet aufgrund einer zu geringen Metalldeckung; (D) Schemazeichnung unzureichende Metalldeckung an der Konvexität einer Gefäßwindung mit Injet; (E) Variabilität der Porendichte über eine Gefäßwindung

Der FD ist für die endovaskuläre Behandlung anatomisch anspruchsvoller Aneurysmen besonders geeignet und wird bei streng gestellter Indikation als etabliertes Behandlungskonzept angesehen. Mittlerweile fallen nicht mehr nur große sackförmige, breitbasige oder fusiforme Aneurysmen der vorderen Strombahn unter das Behandlungsspektrum des FD's, sondern auch Aneurysmen der hinteren Strombahn. Das größte Problem bei der Gefäßrekonstruktion der A. basilaris im hinteren Stromgebiet ist ein möglicher Verschluss wichtiger Hirnstammperforatoren. Hierbei wird der Fluss über den FD in Perforatoren oder Seitenäste aufrechterhalten, während das Aneurysma gleichzeitig durch den flussumleitenden Effekt verschlossen wird [98]. Ähnliche Ergebnisse werden auch in der retrospektiven Analyse von Durst et al. bei der Implantation eines FD's in das optalmische Segment der ACI beschrieben [99].

Bis auf einen Fall folgten unsere Beobachtungen diesem Mechanismus. Im Verlauf entwickelte ein Patient mit extrem atherosklerotisch veränderten Gefäßen einen Verschluss der AICA ohne klinische Relevanz. Eine in der *Stroke* veröffentlichte Arbeit unterscheidet überdies je nach Zeitpunkt des Verschlusses perforierender Gefäße unterschiedliche Wirkungsmechanismen [82]. Hier wird ein früher Verschluss eines vom Stent bedeckten Seitenastes kurz nach der FD-Implantation durch eine mechanisch bedingte Blockade der Mündungsstelle durch das Stentprofil oder kleine Thromben, die sich auf der Stentoberfläche bilden, von einem späteren Verschluss, der sich im Verlauf durch die progressive Endothelialisierung des Stents bildet, abgegrenzt. Der Mechanismus, der die mit Stent bedeckten Seitenäste und Perforatoren offen hält, ist vermutlich der Druckgradient, dem der Blutfluss in das Niederdruckgewebe der Hirnstammperforatoren folgt. Zusätzlich fördert möglicherweise der Umstand, dass der durch die Perforatoren versorgte Hirnanteil mit seiner Stoffwechselaktivität als konsumierendes Gewebe fungiert, die Durchlässigkeit überstenteter Gefäße. Im Zuge unserer Analyse, ereigneten sich beide Gefäßverschlüsse (Nr. 22 AICA und Nr. 28 ein Segment einer der beiden VA) bei Patienten mit einer stark ausgeprägten Atherosklerose, was in der Entscheidungsfindung für die passende Behandlung bedacht werden sollte. Die für den FD charakteristische langsame Dynamik der Thrombosierung über mehrere Monate bringt hier den Vorteil mit sich, dass sich das Gehirngewebe auf die neuen Flussverhältnisse einstellen kann und so ein suffizienter Kollateralkreislauf (Abbildung 13) gebildet werden kann. Auf diese Weise kann ein potentiell lebensbedrohlicher Gefäßverschluss klinisch stumm bleiben.

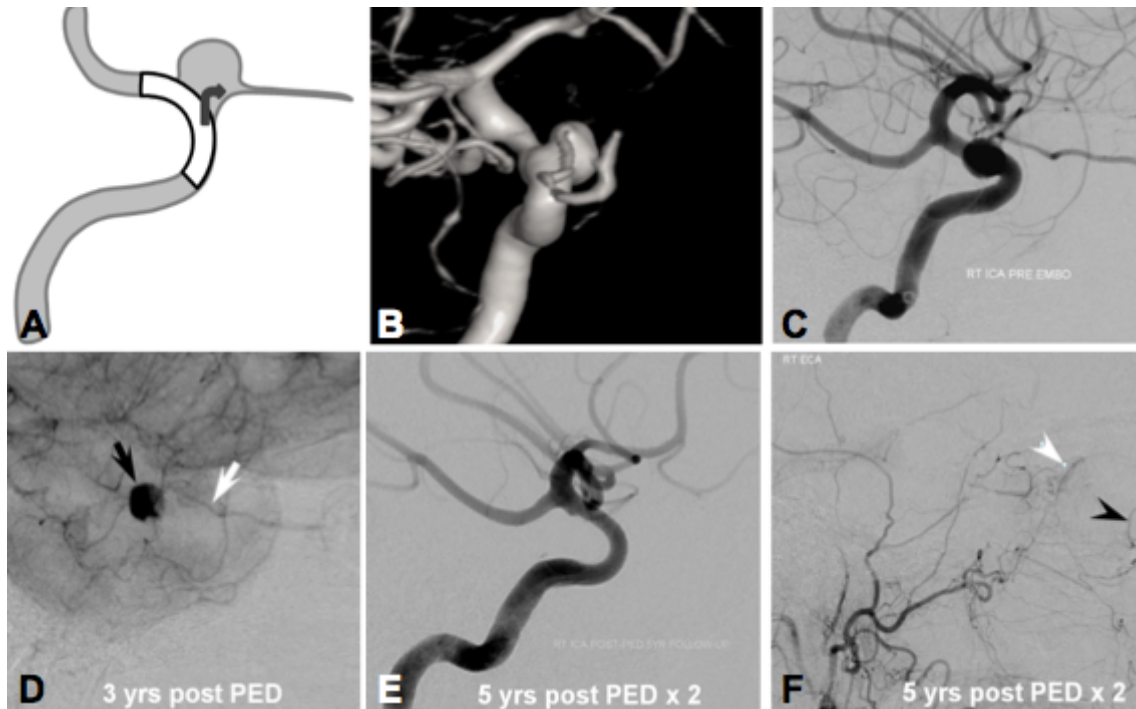


Abbildung 13: Bildung eines Kollateralkreislaufes bei aus der Aneurysmabasis entspringendem Gefäß [93]

(A) Schemazeichnung: Gefäß entspringt aus der Aneurysmabasis (am häufigsten A. ophtalmica aus ACI); (B) 3D-Rotationsangiografie eines ACI-Aneurysma und (C) DSA vor Behandlung; (D) 3-Jahres Follow-up: Aneurysma weiterhin perfundiert (schwarzer Pfeil) aufgrund der noch offenen A. ophtalmica (weißer Pfeil); (E) 5-Jahres Follow-up nach Implantation eines zweiten FD's, Aneurysma und A. ophtalmica verschlossen; (F) Verschluss der A. ophtalmica ohne klinische Relevanz für den Patienten mit Versorgung des distalen ophtalmischen Territoriums über Äste der A. carotis externa, *choroid blush* (weißer Pfeil), Irisring (schwarzer Pfeil)

Der therapeutische Effekt der endovaskulären Behandlung mittels FD wird deutlich, wenn man einen Blick auf die häufigsten durch zerebrale Aneurysmen verursachten Symptome, die Hirnnervenlähmung (12/28 Patienten; 43%) richtet. Hier wird deutlich, dass diejenigen Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach Auftreten erster Symptome mit einem FD behandelt wurden, bessere Ergebnisse im Sinne der klinischen Rekonvaleszenz erzielten. Der Zeitraum der partiellen oder vollständigen Erholung von neurologischen Symptomen, wie z.B. Visusminderung, Gesichtsfeldausfälle oder Beeinträchtigung der Okulomotorik variierte zwischen drei Tagen und neun Monaten. Die zunehmende Aneurysmathrombosierung sowie ein entzündlich bedingtes Umgebungsoedem ist vermutlich verantwortlich für eine häufig auftretende initiale Verschlechterung der neurologischen Symptome in den auf

die Intervention folgenden Tagen. Vor allem die Pulsation der Aneurysmawand und das angrenzende Ödem nach Behandlung bedingen möglicherweise eine zunächst fortschreitende Beeinträchtigung der Hirnnervenfunktion als Folge der umschriebenen raumfordernden Wirkung [100]. Wenn zwischen ersten Symptomen und der Implantation eines FD's mehr als drei Monate vergangen sind, haben die Patienten eine eingeschränkte Aussicht auf Besserung, so dass man mit Residuen in der Hirnnervensymptomatik rechnen muss. Ein möglicher Grund der eingeschränkten Rekonvaleszenz mag eine schrittweise voranschreitende Kalzifizierung der Aneurysmawand (siehe Abbildung 9) sein, die eine signifikante Reduktion der raumfordernden Wirkung des Aneurysmas und eine damit einhergehende Entlastung des vorherig komprimierten Hirnnervs nach Behandlung mittels FD weniger wahrscheinlich macht. Tatsächlich sollte der FD in diesem Gesichtspunkt die Schwächen der Coilingtechnik mit dem Verzicht auf das Vollpacken des Aneurysmas mit geringem Potential der Größenabnahme übertreffen. Deshalb sollte eine Behandlung nach dem Auftreten erster neurologischer Auffälligkeiten so schnell wie möglich durchgeführt werden. Ebenso sollte die oben diskutierte Stentüberdeckung gewährleisten sein, um optimale Ergebnisse zu erzielen.

Im Hinblick möglicher Komplikationen kam es in unserem Patientenkollektiv im Verlauf zu keinem Zeitpunkt zu einer Aneurysmaruptur oder zu einem ischämischen Infarkt, weshalb wir die Aussage, dass der SFD derartige Device-bedingten Komplikationen wahrscheinlicher verursacht als der PED, nicht bestätigen können [101]. Unseren Beobachtungen zufolge zeichnete sich die In-Stent-Stenose (4/27 Patienten; 15%) als die häufigste Komplikation ab. Bis auf einen Patienten, der eine unspezifische Kopfschmersymptomatik entwickelte, blieben alle Patienten mit einer angiografisch nachgewiesenen In-Stent-Stenose klinisch unauffällig. Neben der Eskalation der dualen Thrombozytenfunktionshemmung, verbunden mit einer fortlaufenden Kontrollbildgebung, wurde nur in einem Fall eine zusätzliche PTA durchgeführt. Keiner der Patienten mit In-Stent-Stenose erhielt während der initialen FD-Sitzung eine Ballondilatation, was die Vermutung, dass Verletzungen der Trägergefäßwand eine verstärkte Proliferation der Neointima auslöst, nicht

unterstützt. Auch nach genauerer Analyse unserer Daten fand sich keine Korrelation zwischen der Entstehung einer In-Stent-Stenose und möglicher Einflussfaktoren, wie beispielsweise kardiovaskuläre Risikofaktoren, Geschlecht, Alter oder eine verminderte Wirkung der TFH. Die Endothelialisierung des Stents bewirkt die Rekonstruktion des Trägergefäßes, eine dauerhafte Flussumleitung und folglich einen gewünschten Aneurysmaverschluss. Eine Hyperproliferation als Reaktion auf den Stent als thrombogenen Fremdkörper kann jedoch eine plötzlich auftretende Minderperfusion abhängigen Hirngewebes verursachen, was eine ggf. auch dringende Intervention verlangt, um den Blutfluss wiederherzustellen. Obwohl die meisten In-Stent-Stenosen keine klinische Relevanz zeigten, stellt die Gefahr der Bildung einer symptomatischen Stenose besonders in ehemals asymptomatische Patienten ein beachtliches Problem dar. Das potentiell lebensbedrohliche Phänomen wird auch von anderen Autoren beschrieben, jedoch wird regelmäßig eine Rückbildung der In-Stent-Stenose (siehe Abbildung 10) im Verlauf nach erweiterter dualer TFH beobachtet [102-104].

Eine besondere Herausforderung liegt in der geeigneten Einstellung der dualen TFH und damit der Balancefindung zwischen Aneurysmaverschluss und der Prävention einer In-Stent-Stenose zu finden. Eine Eskalation auf die doppelte Dosis mit der Intention, thromboembolischen Ereignissen und einer In-Stent-Stenose vorzubeugen, geht auch mit einer erhöhten Blutungsgefahr für den Patienten einher. Die medikamentöse Plättchenhemmung bleibt ein Gebiet, das weiterhin detaillierter Forschung bedarf. Das Fehlen einheitlicher Labortests für das Monitoring der Plättchenfunktion sowie unterschiedliche Störfaktoren erschweren die Vergleichbarkeit der Ergebnisse [84, 105]. Das Auftreten von non-respondern kann zusätzlich Schwierigkeiten im Medikamentenmanagement verursachen. Die Variabilität im Ansprechen auf das Thienopyridin Clopidogrel erklärt man sich durch ein erhöhtes Ansprechen von ruhenden Thrombozyten, Unterschiede im P450 Metabolismus durch Arzneimittelinteraktionen oder genetische Alterationen, Polymorphismen im ADP-Rezeptor oder eine Kombination dieser Faktoren [45-48]. Eine Studie zeigte eine große Variabilität in der initialen Responderrate auf Clopidogrel in

der Standarddosis von 75mg/d. Die Autoren empfehlen einen Bereich von 60-240 P2Y12 *reaction unit* (PRU) als annehmbare Clopidogrel-response, innerhalb der es in einem größeren Patientenkollektiv zu keinen thromboembolischen oder hämorrhagischen Komplikationen kam [106]. Im Gegensatz zu Clopidogrel ist das Thienopyridin Prasugrel nicht von einer Aktivierung in der Leber abhängig. Das Medikament wirkt deshalb schneller und zuverlässiger. Die Kombination aus Aspirin und Prasugrel führte jedoch im Rahmen von endovaskulären Neurointerventionen häufiger zu hämorrhagischen Events als die Kombination aus Aspirin und Clopidogrel, weshalb diese trotz der oben beschriebenen Umstände weiterhin bevorzugt wird [107]. In jedem Fall sollte sich das Medikamentenmanagement an einem standardisierten Plan orientieren. Eine Anpassung im Rahmen eines personalisierten Ansatzes nach dem jeweiligen Risikoprofil sowie des bildgebenden und klinischen Verlaufs sollte ebenso vollzogen werden können. Hier mag möglicherweise zum Ausschluss genetischer Polymorphismen bei komplexen Behandlungsstrategien eine Genotypisierung hilfreich sein, was sicherlich im klinischen Gebrauch als Standardmethode bislang nicht umsetzbar ist.

Da der FD als Fremdkörper innerhalb des Trärgesäßes thromboembolische Ereignisse verursachen kann und die duale TFH nur eingeschränkt steuerbar ist, gibt es Bestrebungen in der Entwicklung eines bioresorbierbaren FD's. Auch in der Behandlung pädiatrischer Patienten würde ein potentielles Wachstum für den FD keine Behandlungslimitation darstellen. Das Stadium der Entwicklung eines bioresorbierbaren FD's ist jedoch noch nicht so weit vorangeschritten, dass detaillierte Aussagen über Nutzen und Sicherheit getroffen werden können [75].

Die über einen langen Zeitraum verabreichte duale TFH und die zusätzliche Antikoagulation während der FD-Intervention mag verantwortlich für die ICB mit Todesfolge innerhalb unseres Patientenkollektivs sein. Die Blutung ereignete sich auf der kontralateralen Hemisphäre, fern von dem zu behandelnden Aneurysma, während der Implantation eines zweiten FD nach

wiederaufgenommener dualer TFH. Somit ergaben unsere Daten eine Blutungsrate sowie eine interventionsabhängige Mortalität von 4%. Dieses Ergebnis gleicht dem Ergebnis einer Metaanalyse [78] bezüglich der interventionsbedingten Mortalität von 4% (95% KI; 3%-6%) und ist vergleichbar mit der ICB-Rate von 3% (95% KI; 2%-4%). Die Aneurysmagröße und –lokalisierung war nicht signifikant mit der ICB-Rate assoziiert. In unserem Fall entschied man sich für die Implantation eines zweiten FD's, da das Aneurysma im Verlauf trotz des Absetzens von Clopidogrel weiterhin perfundiert war und eine fortschreitende Visusminderung beobachtet wurde. Die Blutung wurde aufgrund einer verzögerten Aufwachreaktion auffällig und wurde durch ein cCT bestätigt. In der Literatur sind ähnliche Fälle einer ICB beschrieben. Alle ICBs lagen anatomisch entfernt zu dem behandelten Aneurysma. Im Gegensatz zu unserem Fall jedoch ereigneten sich alle ICBs auf der ipsilateralen Hemisphäre der des zu behandelnde Aneurysmas. Im Zusammenhang mit der Behandlung mittels FD scheint die ICB häufiger aufzutreten als eine verzögerte Aneurysmaruptur (in der RADAR Studie 1%) [108]. Aus diesem Grund zeichnete sich die ICB unlängst als eine lebensbedrohliche Komplikation der FD-Therapie ab. Über das Auftreten einer ICB nach FD-Intervention existieren unterschiedliche Überlegung. Der Mechanismen und die Einflussfaktoren dieser Blutung sind jedoch immer noch unzureichend geklärt. Man nimmt an, dass Änderungen in der Hämodynamik nach FD-Freisetzung, eine hämorrhagische Transformation nach einem Insult, die duale TFH und kardiovaskuläre Risikofaktoren ihren Beitrag dazu leisten [109]. Andererseits stellt ein nicht-behandeltes Aneurysma ein statistisch höheres Risiko für eine SAB oder ICB dar, weswegen die Indikationsstellung interdisziplinär und nach individueller Abwägung erfolgen muss.

5. Zusammenfassung

Insgesamt ist die endovaskuläre Behandlung zerebraler Aneurysmen mit Stents hoher Maschendichte eine moderne, komplexe Therapieform, die einen intensiven interdisziplinären Austausch und ein hohes Maß an klinischer und praktischer Expertise fordert.

Nach den Ergebnissen der ISAT Studie [110] und zahlreichen Fallserien ergibt sich die Empfehlung, symptomatische Aneurysmen, die nach technischen Kriterien für eine interventionelle Behandlung geeignet sind, bevorzugt endovaskulär zu behandeln. Ergänzende großangelegte randomisierte Studien für eine genauere Indikationsstellung, den Gebrauch, Langzeitergebnisse über den Nutzen und die Sicherheit der endovaskulären Behandlung mittels FD stehen noch aus. Das Interesse an der Zukunft der Behandlung zerebraler Aneurysmen mittels FD wächst rapide. „*Flow Diversion in Intracranial Aneurysm Treatment (FIAT)*“ [111] und „*Flow Diversion Versus Traditional GDC Based Endovascular Therapy (LARGE)*“ [112] sind zwei der prospektiven randomisierten Studien, die ins Leben gerufen wurden, um die FD-Therapie mit den besten Behandlungsoptionen zu vergleichen und Lücken im Verständnis der Behandlung mit endoluminalen Stents hoher Maschendichte zu schließen. Bezüglich der Verschlussrate sind die frühen Follow-up Ergebnisse vielversprechend.

Unsere Untersuchungen zeigten, dass die endovaskuläre Gefäßrekonstruktion mittels FD bei den Patienten, deren Befund nicht für eine konventionelle interventionelle Behandlung oder einen neurochirurgischen Eingriff geeignet war, eine effektive und sichere Behandlungsoption darstellt. Besonders in fusiformen, breitbasigen und Riesenaneurysmen ist die Okklusionsrate aussichtsreich. Um eine ideale Stententfaltung und eine optimale Metalldeckung über dem Aneurysmahals zu erzielen, was eine Endothelialisierung und den Ausschluss des Aneurysmas aus dem Blutstrom fördert und die Thrombogenität des Stentmaterials senkt, ist die Wahl der passenden Stentgröße entscheidend. Während unseres

Beobachtungszeitraums kam es zu keinem Rezidiv und zu keiner verzögerten SAB. Dennoch ereignete sich eine beachtenswerte Anzahl an In-Stent-Stenosen (4/27; 15%), von denen jedoch nur eine einzige die Notwendigkeit einer Nachbehandlung erforderte. Ein weiteres unerwünschtes Ereignis nach Intervention, das ebenso mit einer erhöhten Thrombogenität einhergeht, war der Verschluss eines Seitenastes und ein Verschluss eines aneurysmatragenden Gefäßsegmentes in stark atherosklerotisch veränderten Gefäßen mit einer hinreichenden Kollateralisierung. Dieses Ereignis war ebenfalls ohne jegliche klinische Relevanz für den Patienten. Zusammengefasst konnten wir insgesamt 96% der Patienten ohne schwerwiegende Komplikationen erfolgreich mit der Implantation eines FD's behandeln. Die Heterogenität im Ansprechen auf die duale TFH stellt eine große Herausforderung im Behandlungsmanagement mit FD dar und erklärt möglicherweise sowohl die Bildung einer In-Stent-Stenose, als auch die Entstehung einer Blutungskomplikation und muss unbedingt bedacht werden.

Literaturverzeichnis

1. Osborn, A.G., *Diagnostic Neuroradiology*. 1994: Stamathis G.
2. Okazaki, H., *Malformative vascular lesions*. 2 ed. Fundamentals of Neuropathology. 1989, New York: Igaku-Schoin.
3. Bradac, G.B., *Angiography in Cerebral Ischemia*. Rivista di Neuroradiologia, 1990. **3**: p. 57-66.
4. Hankey, G.J. and C.P. Warlow, *The role of imaging in the management of cerebral and ocular ischaemia*. Neuroradiology, 1991. **33**(5): p. 381-90.
5. de Rooij, N.K., et al., *Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2007. **78**(12): p. 1365-72.
6. Johnston, S.C., S. Selvin, and D.R. Gress, *The burden, trends, and demographics of mortality from subarachnoid hemorrhage*. Neurology, 1998. **50**(5): p. 1413-8.
7. Vlak, M.H., et al., *Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis*. Lancet Neurol, 2011. **10**(7): p. 626-36.
8. Jansen, O.F., M; Sartor, K., *Neuroradiologie*. 2008, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
9. Stehbens, W.E., *Etiology of intracranial berry aneurysms*. J Neurosurg, 1989. **70**(6): p. 823-31.
10. Rinkel, G.J., *Intracranial aneurysm screening: indications and advice for practice*. Lancet Neurol, 2005. **4**(2): p. 122-8.
11. Korja, M., H. Lehto, and S. Juvela, *Lifelong rupture risk of intracranial aneurysms depends on risk factors: a prospective Finnish cohort study*. Stroke, 2014. **45**(7): p. 1958-63.
12. Murayama, Y., et al., *Risk Analysis of Unruptured Intracranial Aneurysms: Prospective 10-Year Cohort Study*. Stroke, 2016. **47**(2): p. 365-71.
13. Inoue, T., et al., *Annual rupture risk of growing unruptured cerebral aneurysms detected by magnetic resonance angiography*. J Neurosurg, 2012. **117**(1): p. 20-5.
14. Nerves Vessels [cited 2017 20.02.]; Available from: http://www.cg.informatik.uni-siegen.de/data/www.cg.informatik.uni-siegen.de/People/Rezk/Research/500_CTA/NervesVessels.png.
15. Raps, E.C., et al., *The clinical spectrum of unruptured intracranial aneurysms*. Arch Neurol, 1993. **50**(3): p. 265-8.
16. Friedman, J.A., et al., *Small cerebral aneurysms presenting with symptoms other than rupture*. Neurology, 2001. **57**(7): p. 1212-6.
17. Hunt, W.E. and R.M. Hess, *Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms*. J Neurosurg, 1968. **28**(1): p. 14-20.
18. Sitzer, M.S., H, *Vaskuläre Erkrankungen*. Lehrbuch Neurologie. Vol. 1. 2011, München: Elsevier GmbH.
19. Ohkuma, H., H. Tsurutani, and S. Suzuki, *Incidence and significance of early aneurysmal rebleeding before neurosurgical or neurological management*. Stroke, 2001. **32**(5): p. 1176-80.

20. Jabbarli, R., et al., *Predictors of severity of cerebral vasospasm caused by aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2013. **22**(8): p. 1332-9.
21. da Costa, L.B., T. Gunnarsson, and M.C. Wallace, *Unruptured intracranial aneurysms: natural history and management decisions*. Neurosurg Focus, 2004. **17**(5): p. E6.
22. Hop, J.W., et al., *Case-fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage: a systematic review*. Stroke, 1997. **28**(3): p. 660-4.
23. Steiner, T., et al., *European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage*. Cerebrovasc Dis, 2013. **35**(2): p. 93-112.
24. van Gijn, J., R.S. Kerr, and G.J. Rinkel, *Subarachnoid haemorrhage*. Lancet, 2007. **369**(9558): p. 306-18.
25. Schmieder, K.H., L.; Skodda, S., *Vorgehen bei nicht traumatischer Subarachnoidalblutung des Erwachsenen*. Deutsches Ärzteblatt, 2007. **39**: p. 2649-2654.
26. Hübner, A., *Therapie und Outcome der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung*, in *Klinik für Neurochirurgie*. 2006, Universität zu Lübeck: Lübeck.
27. Berkefeld, J.d.M.d.R., R.; Zanella, F. E., *Endovaskuläre Behandlung intrakranieller Aneurysmen*. Deutsches Ärzteblatt, 2004. **101**: p. 260-267.
28. Spetzler, R.F., et al., *The Barrow Ruptured Aneurysm Trial: 6-year results*. J Neurosurg, 2015. **123**(3): p. 609-17.
29. Molyneux, A.J., et al., *The durability of endovascular coiling versus neurosurgical clipping of ruptured cerebral aneurysms: 18 year follow-up of the UK cohort of the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT)*. Lancet, 2015. **385**(9969): p. 691-7.
30. Liu, P., et al., *High resolution MRI in treatment decision of anterior communicating artery aneurysm accompanied by visual symptoms: Endovascular treatment or surgical clipping? A report of two cases and literature review*. Interv Neuroradiol, 2016. **22**(3): p. 270-7.
31. Luessenhop, A.J. and A.C. Velasquez, *OBSERVATIONS ON THE TOLERANCE OF THE INTRACRANIAL ARTERIES TO CATHETERIZATION*. J Neurosurg, 1964. **21**: p. 85-91.
32. Guglielmi, G., *History of endovascular endosaccular occlusion of brain aneurysms: 1965-1990*. Interv Neuroradiol, 2007. **13**(3): p. 217-24.
33. Frei, E.H., et al., *The POD and its applications*. Med Res Eng, 1966. **5**(4): p. 11-8.
34. Driller, J., et al., *Development and use of the POD catheter in the cerebral vascular system*. Med Res Eng, 1969. **8**(4): p. 11-6.
35. Debrun, G., et al., *Detachable balloon and calibrated-leak balloon techniques in the treatment of cerebral vascular lesions*. J Neurosurg, 1978. **49**(5): p. 635-49.
36. Engelson, E.T., *United States patent No. 4739768. Catheter for guide-wire tracking*. 1988, Target Therapeutics, Los Angeles, California.

37. *Acetylsalicyl acid* FDA. [cited 2015 28.05.]; Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/spl/data/82e04776-4e1d-4a45-8d81-8662176ae54d/82e04776-4e1d-4a45-8d81-8662176ae54d.xml>.
38. *Acetylsalicyl acid*. [cited 2015 28.05.]; Available from: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2>.
39. Aktories, *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Vol. 11. 2013, München: Elsevier Urban&Fischer.
40. Herdegen, T., *Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie*. 2008, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
41. *Clopidogrel* FDA. [cited 2015 28.05.]; Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/spl/data/9545e5f3-77ff-4cb6-8fd4-0ef8cb88ff16/9545e5f3-77ff-4cb6-8fd4-0ef8cb88ff16.xml>.
42. *Clopidogrel*. [cited 2015 28.05.]; Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/60606-section=Top>.
43. Anypodetos. *Structure and stereochemistry of the active metabolite of clopidogrel*. 2002.
44. Giorgi, M.A., G. Di Girolamo, and C.D. Gonzalez, *Nonresponders to clopidogrel: pharmacokinetics and interactions involved*. *Expert Opin Pharmacother*, 2010. **11**(14): p. 2391-403.
45. Lau, W.C., et al., *Contribution of hepatic cytochrome P450 3A4 metabolic activity to the phenomenon of clopidogrel resistance*. *Circulation*, 2004. **109**(2): p. 166-71.
46. Fontana, P., et al., *Adenosine diphosphate-induced platelet aggregation is associated with P2Y12 gene sequence variations in healthy subjects*. *Circulation*, 2003. **108**(8): p. 989-95.
47. Cattaneo, M., *Aspirin and clopidogrel: efficacy, safety, and the issue of drug resistance*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004. **24**(11): p. 1980-7.
48. Lau, W.C., et al., *Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction*. *Circulation*, 2003. **107**(1): p. 32-7.
49. Furuta, T., et al., *Influence of low-dose proton pump inhibitors administered concomitantly or separately on the anti-platelet function of clopidogrel*. *J Thromb Thrombolysis*, 2016.
50. Serbin, M.A., G.F. Guzauskas, and D.L. Veenstra, *Clopidogrel-Proton Pump Inhibitor Drug-Drug Interaction and Risk of Adverse Clinical Outcomes Among PCI-Treated ACS Patients: A Meta-analysis*. *J Manag Care Spec Pharm*, 2016. **22**(8): p. 939-47.
51. *Information on Clopidogrel Bisulfate (Marketed as Plavix)*. 2010, FDA Drug Safety Communication.
52. van Rooij, W.J., et al., *Predictive value of angiographic testing for tolerance to therapeutic occlusion of the carotid artery*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2005. **26**(1): p. 175-8.
53. Clarencon, F., et al., *Parent artery occlusion is not obsolete in giant aneurysms of the ICA. Experience with very-long-term follow-up*. *Neuroradiology*, 2011. **53**(12): p. 973-82.

54. Andreou, A., I. Ioannidis, and A. Mitsos, *Endovascular treatment of peripheral intracranial aneurysms*. AJNR Am J Neuroradiol, 2007. **28**(2): p. 355-61.
55. Cognard, C., et al., *Treatment of distal aneurysms of the cerebellar arteries by intraaneurysmal injection of glue*. AJNR Am J Neuroradiol, 1999. **20**(5): p. 780-4.
56. Wu, Q., et al., *Parent artery occlusion with Onyx for distal aneurysms of posterior inferior cerebellar artery: a single-centre experience in a series of 15 patients*. Neurol India, 2013. **61**(3): p. 265-9.
57. Eckard, D.A., et al., *Coil occlusion of the parent artery for treatment of symptomatic peripheral intracranial aneurysms*. AJNR Am J Neuroradiol, 2000. **21**(1): p. 137-42.
58. van der Schaaf, I.C., et al., *Endovascular treatment of aneurysms in the cavernous sinus: a systematic review on balloon occlusion of the parent vessel and embolization with coils*. Stroke, 2002. **33**(1): p. 313-8.
59. Serbinenko, F.A., *Balloon catheterization and occlusion of major cerebral vessels*. J Neurosurg, 1974. **41**(2): p. 125-45.
60. Higashida, R.T., et al., *Treatment of intracranial aneurysms with preservation of the parent vessel: results of percutaneous balloon embolization in 84 patients*. AJNR Am J Neuroradiol, 1990. **11**(4): p. 633-40.
61. George, B., et al., *[Endovascular treatment of intracranial aneurysms. Value and prospects based on a series of 92 cases]*. Neurochirurgie, 1990. **36**(5): p. 273-8.
62. Guglielmi, G., et al., *Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 1: Electrochemical basis, technique, and experimental results*. J Neurosurg, 1991. **75**(1): p. 1-7.
63. Guglielmi, G., et al., *Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 2: Preliminary clinical experience*. J Neurosurg, 1991. **75**(1): p. 8-14.
64. Debrun, G.M., et al., *Selection of cerebral aneurysms for treatment using Guglielmi detachable coils: the preliminary University of Illinois at Chicago experience*. Neurosurgery, 1998. **43**(6): p. 1281-95; discussion 1296-7.
65. Vinuela, F., G. Duckwiler, and M. Mawad, *Guglielmi detachable coil embolization of acute intracranial aneurysm: perioperative anatomical and clinical outcome in 403 patients*. 1997. J Neurosurg, 2008. **108**(4): p. 832-9.
66. Moret, J., et al., *The "Remodelling Technique" in the Treatment of Wide Neck Intracranial Aneurysms. Angiographic Results and Clinical Follow-up in 56 Cases*. Interv Neuroradiol, 1997. **3**(1): p. 21-35.
67. Benitez, R.P., et al., *Endovascular occlusion of wide-necked aneurysms with a new intracranial microstent (Neuroform) and detachable coils*. Neurosurgery, 2004. **54**(6): p. 1359-67; discussion 1368.
68. Biondi, A., et al., *Neuroform stent-assisted coil embolization of wide-neck intracranial aneurysms: strategies in stent deployment and midterm follow-up*. Neurosurgery, 2007. **61**(3): p. 460-8; discussion 468-9.
69. Weber, W., et al., *A new self-expanding nitinol stent (Enterprise) for the treatment of wide-necked intracranial aneurysms: initial clinical and*

- angiographic results in 31 aneurysms. Neuroradiology, 2007. 49(7): p. 555-61.*
70. Vinuela, F., et al., *Balloon-assisted Guglielmi detachable coiling of wide-necked aneurysms: part I--experimental evaluation. Neurosurgery, 2000. 47(5): p. 1249-50.*
 71. Brouillard, A.M., et al., *The Use of Flow Diversion for the Treatment of Intracranial Aneurysms: Expansion of Indications. Cureus, 2016. 8(1): p. e472.*
 72. Pierot, L. and A.K. Wakhloo, *Endovascular treatment of intracranial aneurysms: current status. Stroke, 2013. 44(7): p. 2046-54.*
 73. Huang, Q., et al., *Hemodynamic changes by flow diverters in rabbit aneurysm models: a computational fluid dynamic study based on micro-computed tomography reconstruction. Stroke, 2013. 44(7): p. 1936-41.*
 74. Fiorella, D., et al., *Curative cerebrovascular reconstruction with the Pipeline embolization device: the emergence of definitive endovascular therapy for intracranial aneurysms. J Neurointerv Surg, 2009. 1(1): p. 56-65.*
 75. Shackelford, A.R., D. *Pegasus Therapeutics - Healing Kids with Aneurysms. Non-surgical aneurysm treatment for children who had Kawasaki Disease. 2015 [cited 2016 27.12.]; Available from: [https://www.indiegogo.com/projects/pegasus-therapeutics-healing-kids-with-aneurysms- /](https://www.indiegogo.com/projects/pegasus-therapeutics-healing-kids-with-aneurysms-/).*
 76. Thornton, J., et al., *Follow-up angiography of intracranial aneurysms treated with endovascular placement of Guglielmi detachable coils. Neurosurgery, 2002. 50(2): p. 239-49; discussion 249-50.*
 77. Chalouhi, N., et al., *Comparison of flow diversion and coiling in large unruptured intracranial saccular aneurysms. Stroke, 2013. 44(8): p. 2150-4.*
 78. Brinjikji, W., et al., *Endovascular treatment of intracranial aneurysms with flow diverters: a meta-analysis. Stroke, 2013. 44(2): p. 442-7.*
 79. Alderazi, Y.J., et al., *Flow diverters for intracranial aneurysms. Stroke Res Treat, 2014. 2014: p. 415653.*
 80. Fischer, S., et al., *Pipeline embolization device (PED) for neurovascular reconstruction: initial experience in the treatment of 101 intracranial aneurysms and dissections. Neuroradiology, 2012. 54(4): p. 369-82.*
 81. Tse, M.M., et al., *Current status of pipeline embolization device in the treatment of intracranial aneurysms: a review. World Neurosurg, 2013. 80(6): p. 829-35.*
 82. Kulcsar, Z., et al., *High-profile flow diverter (silk) implantation in the basilar artery: efficacy in the treatment of aneurysms and the role of the perforators. Stroke, 2010. 41(8): p. 1690-6.*
 83. Breu, A.K., et al., *Morphologic and Clinical Outcome of Intracranial Aneurysms after Treatment Using Flow Diverter Devices: Mid-Term Follow-Up. Radiol Res Pract, 2016. 2016: p. 2187275.*
 84. Görlinger, K., et al., *Messung der Thrombozytenfunktion mit Point-of-Care-Methoden.*
 85. *Leitlinien Thrombozytopathien. 2012 [cited 2015 26.05.]; Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/086-003l_S2k_Thrombozytopathien_2012-10.pdf.*

86. O'Kelly C, J., et al., *A novel grading scale for the angiographic assessment of intracranial aneurysms treated using flow diverting stents*. Interv Neuroradiol, 2010. **16**(2): p. 133-7.
87. Kanamaru, K., H. Suzuki, and W. Taki, *Cerebral Infarction After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage*. Acta Neurochir Suppl, 2016. **121**: p. 167-72.
88. Backes, D., et al., *PHASES Score for Prediction of Intracranial Aneurysm Growth*. Stroke, 2015.
89. Greving, J.P., et al., *Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies*. Lancet Neurol, 2014. **13**(1): p. 59-66.
90. Raymond, J., et al., *Long-term angiographic recurrences after selective endovascular treatment of aneurysms with detachable coils*. Stroke, 2003. **34**(6): p. 1398-403.
91. Joshi, M.D., et al., *Observer variability of an angiographic grading scale used for the assessment of intracranial aneurysms treated with flow-diverting stents*. AJNR Am J Neuroradiol, 2013. **34**(8): p. 1589-92.
92. Estrade, L., et al., *In vitro reproduction of device deformation leading to thrombotic complications and failure of flow diversion*. Interv Neuroradiol, 2013. **19**(4): p. 432-7.
93. Shapiro, M. *neuroangio.org. Your neurovascular information and education source*. 2016 [cited 2016 29.12.]; Available from: <http://neuroangio.org/pipeline-device/>.
94. Chung, B., et al., *Hemodynamic analysis of fast and slow aneurysm occlusions by flow diversion in rabbits*. J Neurointerv Surg, 2014.
95. Jou, L.D., G. Chintalapani, and M.E. Mawad, *Metal coverage ratio of pipeline embolization device for treatment of unruptured aneurysms: Reality check*. Interv Neuroradiol, 2016. **22**(1): p. 42-8.
96. De Vries, J., et al., *New generation of Flow Diverter (surpass) for unruptured intracranial aneurysms: a prospective single-center study in 37 patients*. Stroke, 2013. **44**(6): p. 1567-77.
97. Wakhloo, A.K., et al., *Surpass flow diverter in the treatment of intracranial aneurysms: a prospective multicenter study*. AJNR Am J Neuroradiol, 2015. **36**(1): p. 98-107.
98. Saatci, I., et al., *Treatment of intracranial aneurysms using the pipeline flow-diverter embolization device: a single-center experience with long-term follow-up results*. AJNR Am J Neuroradiol, 2012. **33**(8): p. 1436-46.
99. Durst, C.R., et al., *Endovascular treatment of ophthalmic artery aneurysms: ophthalmic artery patency following flow diversion versus coil embolization*. J Neurointerv Surg, 2015.
100. Patel, S., et al., *Return of visual function after bilateral visual loss following flow diversion embolization of a giant ophthalmic aneurysm due to both reduction in mass effect and reduction in aneurysm pulsation*. J Neurointerv Surg, 2014.
101. Murthy, S.B., et al., *The SILK flow diverter in the treatment of intracranial aneurysms*. J Clin Neurosci, 2014. **21**(2): p. 203-6.

102. Massari, F., et al., *P-007 Incidence and Management of Intimal Hyperplasia at 6 months after Flow Diversion for Intracranial Aneurysms*. J Neurointerv Surg, 2014. **6 Suppl 1**: p. A24.
103. John, S., et al., *Long-term Follow-up of In-stent Stenosis After Pipeline Flow Diversion Treatment of Intracranial Aneurysms*. Neurosurgery, 2015.
104. Cohen, J.E., et al., *Delayed complications after flow-diverter stenting: reactive in-stent stenosis and creeping stents*. J Clin Neurosci, 2014. **21**(7): p. 1116-22.
105. Geiger, J., et al., *Monitoring of clopidogrel action: comparison of methods*. Clin Chem, 2005. **51**(6): p. 957-65.
106. Delgado Almandoz, J.E., et al., *Variability in initial response to standard clopidogrel therapy, delayed conversion to clopidogrel hyper-response, and associated thromboembolic and hemorrhagic complications in patients undergoing endovascular treatment of unruptured cerebral aneurysms*. J Neurointerv Surg, 2014.
107. Akbari, S.H., et al., *Hemorrhagic complications after prasugrel (Effient) therapy for vascular neurointerventional procedures*. J Neurointerv Surg, 2013. **5**(4): p. 337-43.
108. Kulcsár Z, S.I., *The ESMINT Retrospective Analysis of Delayed Aneurysm Ruptures after flow diversion (RADAR) study*, in *EJMINT*. 2012.
109. Tomas, C., et al., *Delayed ipsilateral parenchymal hemorrhage following treatment of intracranial aneurysms with flow diverter*. Neuroradiology, 2014. **56**(2): p. 155-61.
110. Molyneux, A.J., et al., *International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion*. Lancet, 2005. **366**(9488): p. 809-17.
111. Raymond, J., et al., *Flow diversion in aneurysms trial: the design of the FIAT study*. Interv Neuroradiol, 2011. **17**(2): p. 147-53.
112. Turk, A.S., 3rd, et al., *Flow diversion versus traditional endovascular coiling therapy: design of the prospective LARGE aneurysm randomized trial*. AJNR Am J Neuroradiol, 2014. **35**(7): p. 1341-5.

Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie am Universitätsklinikum der Eberhard Karls Universität Tübingen unter der Betreuung von Frau Professor Ulrike Ernemann und Herrn Privatdozenten Achim Seeger durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Doktor Till-Karsten Hauser (Oberarzt Neuroradiologie), Herrn Professor Florian Ebner (Oberarzt Neurochirurgie) und Herrn Privatdozenten Felix Bischof (ehemaliger Oberarzt Neurologie).

Die aus dieser Arbeit hervorgegangene Veröffentlichung habe ich selbständig verfasst. Das Manuskript wurde durch meinen Betreuer Herrn Privatdozenten Achim Seeger und meine Doktormutter Frau Professor Ulrike Ernemann korrigiert und bearbeitet.

Die EDV-Einarbeitung sowie die technische Unterstützung im Rahmen der Disputation erfolgte durch Herrn Diplom Physiker Rupert Kolb (Wissenschaftlicher Mitarbeiter und EDV-Beauftragter). Bei der Zusammenstellung des Interventionszubehörs und der Gerätedaten war mir Frau Carolin Baisch (MTRA, Bereichsleitung Computertomographie) behilflich.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch das Institut für Biometrie der Eberhard Karls Universität Tübingen durch mich.

Herr Martin Kienle (Gebietsleiter Süd, ab medica®) stellte mir Abbildungen 6 und 7 zur Verfügung.

Ich versichere, die Dissertationsschrift selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

München, den 31.08.2017

Veröffentlichung

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in der folgenden Publikation veröffentlicht:

Breu, A.K., Hauser, T.K., Ebner, F.H., Bischof, F., Ernemann, U., Seeger, A., *Morphologic and Clinical Outcome of Intracranial Aneurysms after Treatment Using Flow Diverter Devices: Mid-Term Follow-Up*. Radiology Research and Practice, 2016: p. 2187275.

Danksagung

Mein Dank gilt in erster Linie meiner Doktormutter, Frau Professor Dr. med. Ulrike Ernemann, ärztliche Direktorin des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie des Universitätsklinikum Tübingen, für die Vergabe des Promotionsthemas und für die Möglichkeit diese Arbeit unter ihrer Leitung durchführen zu dürfen. Ihre fachliche Expertise sowie konstruktiven Ratschläge und wertvollen Anregungen haben wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Besonders Danken möchte ich Herrn PD Dr. med. Achim Seeger für die Betreuung, die sich von der Konzeption und Durchsicht der Arbeit bis zur Organisation im Rahmen des Veröffentlichungsprozesses erstreckte und auch außerfachliche Ratschläge bezüglich praktischer Erfahrung und beruflichen Werdegang zuließ.

Herrn Professor Dr. med. Matthias Morgalla danke ich für die Erstellung des Zweitgutachtens sowie die Organisation der Disputation und der Teilnahme als Zweitprüfer.

Herrn Diplom Physiker Rupert Kolb bin ich sehr dankbar für die technische Unterstützung rund um die Disputation.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie, insbesondere meinen Eltern Michaela und Franz, meinem Bruder Damian, meinem Stiefvater Udo und meiner Großmutter Helene, die mir das Studium ermöglichten und mich immerzu vielseitig unterstützten. Ebenso danken möchte ich meinem Freund Robert für seine unermüdliche Hilfsbereitschaft und Motivation.