

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

**Die Bedeutung zerebraler
Bypassverfahren in der
endovaskulären Behandlungsära
kranieller Aneurysmen: Ein Update**

Bavinzski G, Wang W, Schnürer C

Standhardt H, Gruber A

Ferraz-Leite H, Knosp E

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2011; 12 (3), 284-293

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

77. Jahrestagung

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie



2026
7.–10. Juni
AACHEN

Personalisierte Neurochirurgie – digital, kompetent, vernetzt

dgnc-kongress.de

Joint Meeting with the Belgian Society and the Dutch
Society of Neurosurgery and Neurosurgeons of Luxembourg

*Werfen Sie einen
Blick ins Programm!*



*Registrieren
Sie sich jetzt!*



Die Bedeutung zerebraler Bypassverfahren in der endovaskulären Behandlungsära kranialer Aneurysmen: Ein Update

G. Bavinski, W. Wang, C. Schnürer, H. Standhardt, A. Gruber, H. Ferraz-Leite, E. Knosp

Kurzfassung: Bypassverfahren haben an großen Zentren mit Spezialisierung für neurovaskuläre Erkrankungen nicht an Bedeutung verloren und können Hirnarterien ersetzen, die bei neurochirurgischen Operationen nicht zu erhalten sind. Vor allem bei Patienten mit fusiformen und komplexen Hirnarterienaneurysmen, mit chronisch hypoperfundierten Hemisphären bedingt durch extra- (ec) oder intrakranielle Gefäßstenosen oder Okklusionen, mit Moya-Moya-Erkrankung, mit intrakranieller Dissektion oder mit tumorinfiltrierten Gefäßen wurden zerebrale Bypässe erfolgreich eingesetzt. Durch die rasante Entwicklung endovaskulärer Techniken ergaben sich auch neue Indikationen für die zerebrale Revaskularisation. Dabei stellte sich die Kombination eines Bypasses mit einem therapeutischen endovaskulären Gefäßverschluss als eine besonders effektive Behandlungsstrategie bei schwierigen intrakraniellen Aneurysmen heraus. Darüber hinaus können Bypässe manchmal als Rescue-Maßnahmen bei ungewollt endovaskulär verschlossenen Gefäßen eingesetzt werden.

Die Wahl des Bypassverfahrens hängt im Wesentlichen von den vorhandenen natürlichen Kollateralen des Gehirns (Circulus arteriosus Willisii, leptomeningeale Kollateralen) und einem funktionellen Test, dem so genannten Ballon-Okklusionstest (BOT), der in speziell ausgerüsteten endovaskulären Operationssälen am wachen Patienten durchgeführt wird, ab. So tolerieren etwa 30 % der Patienten einen Verschluss der Arteria carotis interna (ACI) nicht.

Standard- oder „Low-flow“-Bypässe werden zur Unterstützung vorhandener, aber alleine insuffizienter zerebraler Kollateralen eingesetzt. Zumeist wird dabei die Arteria temporalis superficialis (ATS) oder die Okzipitalarterie (OA) mit einer Hirnarterie der vorderen oder hinteren Zirkulation verbunden. Im Gegensatz dazu sind „High-flow“-Bypässe in der Lage, ein großes intrakranielles (ic) Gefäß (wie etwa die ACI oder

beide Vertebralarterien [AVERT]) abrupt und vollständig zu ersetzen.

Die neueste Entwicklung stellen non-okklusive Techniken, wie z. B. die ELANA- („Excimer-Laser-Assisted Non-occlusive Anastomosis“-) Methode, dar, die ein temporäres Ausklemmen großer intrakranieller Arterien vermeiden und damit das Risiko einer ischämischen Komplikation minimieren. Für den Neurochirurgen sind EC-IC-Bypässe ein wertvolles und effektives Werkzeug zur Behandlung schwieriger zerebraler Aneurysmen.

Schlüsselwörter: extra-intrakranieller Bypass, Hirnarterienaneurysma, Riesenaneurysma, zerebrale Revaskularisation, Elana

Abstract: The Role of Bypass Surgery in the Endovascular Era of Brain Aneurysm Treatment.

At major neurovascular centers, bypass surgery has remained an important additive method in complex neurosurgical procedures, when a major intracranial artery had to be sacrificed as part of the overall treatment strategy or when it is lost unintentionally. Revascularization surgery has remained an indication in patients with unclippable or uncoilable complex intracranial aneurysms, with chronically hypoperfused hemispheres and low cerebral blood flow (CBF) due to intra- or extracranial vessel stenosis or occlusion, with intracranial hemorrhagic dissections, with Moyamoya disease, or with tumor-infiltrated major cranial vessels that can not be preserved. Due to the rapid development of endovascular interventional techniques the interest in bypass surgery has been strongly revived in recent years. The combination of a bypass with the planned endovascular occlusion of the parent artery has been shown to be a safe and successful treatment strategy in complex, otherwise difficult-to-treat intracranial aneurysms. Moreover, it can sometimes serve as an emergency rescue therapy in case of an acciden-

tally occluded artery during endovascular procedures. Depending on the expected flow demand 2 different bypass types are being used. The “standard”, or “low-flow”, bypass is created if the collateral flow to the brain territory distal to the target artery (e. g., the internal carotid artery) is insufficient. Through the bypass flow is augmented to preserve or restore normal CBF. The superficial temporal artery or the occipital artery is microsurgically connected in this type of bypass to distal branches of the middle cerebral artery, or less commonly the anterior or posterior cerebral artery. The “high-flow bypass” (e. g., saphenous vein graft between external or internal carotid artery and a major intracranial vessel) is a conduit that can immediately replace flow of the internal carotid artery or both vertebral arteries.

The bypass selection decision mainly depends on the anatomical and functional capacities of natural collaterals (Circle of Willis, leptomeningeal collaterals). These are tested by means of a temporary endovascular balloon test occlusion performed in a specially equipped neuroendovascular angiographic suite on the awake patient. In this test, about 30 % of the patients will not tolerate the occlusion of an internal carotid artery.

The most recent development in this field are non-occlusive techniques such as the ELANA (“Excimer Laser-Assisted Non-occlusive Anastomosis”) method, that avoid temporary clamping of the intracranial target vessel and thus minimize the risk of ischemic complications. In modern vascular neurosurgery, cerebral bypasses are a valuable tool in the management of complex cerebral aneurysms. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2011; 12 (3): 284–93.**

Key words: extra- to intracranial bypass (EC-IC bypass), cerebral aneurysm, cerebral revascularization, excimer laser-assisted non-occlusive anastomosis, giant aneurysm

■ Einleitung

Zerebrale Revaskularisationsverfahren haben trotz der negativen Ergebnisse der 1985 im *New England Journal of Medicine* publizierten EC/IC-Studie an tertiären neurochirurgischen Zentren mit Spezialisierung auf zerebrovaskuläre

Pathologien in Westeuropa und den USA über die Jahre kaum an Bedeutung verloren [1–4]. Seit Langem ist bekannt, dass zerebrale Bypässe sehr gut dazu geeignet sind, Gefäßterritorien des Gehirns vor ischämischen Infarkten zu bewahren, wenn essenzielle Gefäße, wie z. B. die ACI oder die Arteria cerebri media (ACM), im Rahmen komplexer neurochirurgischer Operationen nicht erhalten werden können. Eine wichtige Rolle haben Bypässe weiterhin in der Behandlung komplexer großer Aneurysmen, bei mittels CBF-Messung bestätigter Hypoperfusion einer Hemisphäre verursacht durch eine extra- oder intrakranielle Stenose oder einen Verschluss, bei der Moya-Moya-Erkrankung, bei intrakraniellen hämorrhagischen Dissektionen oder bei durch Tumoren infil-

Eingelangt am 21. September 2010; angenommen nach Revision am 16. November 2010; Pre-Publishing Online am 29. März 2011

Aus der Universitätsklinik für Neurochirurgie, Medizinische Universität Wien
Korrespondenzadresse: Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Gerhard Bavinski, Universitätsklinik für Neurochirurgie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: gerhard.bavinski@meduniwien.ac.at

trierten extra- oder intrakraniellen Gefäßen [4–6]. Durch die Einführung und rasante Entwicklung endovaskulärer Techniken ergaben sich auch neue Indikationen für EC/IC-Bypässe; besonders die Kombination eines Bypasses mit einem endovaskulären Gefäßverschluss („Dekonstruktive Verfahren“; Abb. 1) stellt eine sehr effektive Behandlungsstrategie bei schwierigen Aneurysmen dar [7–17].

Das wiederentdeckte Interesse fand zuletzt seinen Höhepunkt in der Entwicklung non-okklusiver Anastomosentechniken, die die Revaskularisation des Gehirns ohne temporäre Ausklemmung wichtiger Empfängergefäße erlauben, wie z. B. ELANA („Excimer Laser-Assisted Non-occlusive Anastomosis“; Abb. 2) [3].

■ Auswahl des Revaskularisationsverfahrens mittels funktionellem Test

Aufgrund natürlich angelegter anatomischer Kollateralen des Gehirns (Circulus arteriosus Willisii, kortikale leptomeningeale Anastomosen, Anastomosen zwischen Arteria ophthalmica und Arteria carotis externa [ACE]) tolerieren etwa 70 % aller Patienten einen Verschluss der ACI, ohne ein neurologisches Defizit zu erleiden und ohne wesentliche Einschränkung des zerebralen Blutflusses [16–18]. Welche Patienten nun einen therapeutischen Verschluss eines pathologisch veränderten Hirngefäßes oder eines extrakraniellen hirn-zuführenden Gefäßes tolerieren, wird einerseits durch Analyse der individuellen anatomischen Gegebenheiten mittels neuroradiologischer Diagnostik (MRA, CTA), aber vor allem durch einen funktionellen Test am wachen Patienten festgestellt. Der so genannte endovaskuläre BOT, der einen temporären Gefäßverschluss z. B. der ACI über einen während der Angiographie transfemorale eingeführten Ballon erlaubt, wird in speziell ausgerüsteten endovaskulären OPs mit hochauflösender biplaner 3D-Angiographie in lokaler Anästhesie, gleichzeitiger anästhesiologischer Überwachung sowie elektrophysiologischem Monitoring durchgeführt [7, 8, 16–18]. So zeigen etwa 30 % der Patienten eine inadäquat ausgebildete zerebrale Kollateralgefäßsituation während des probeweisen Verschlusses

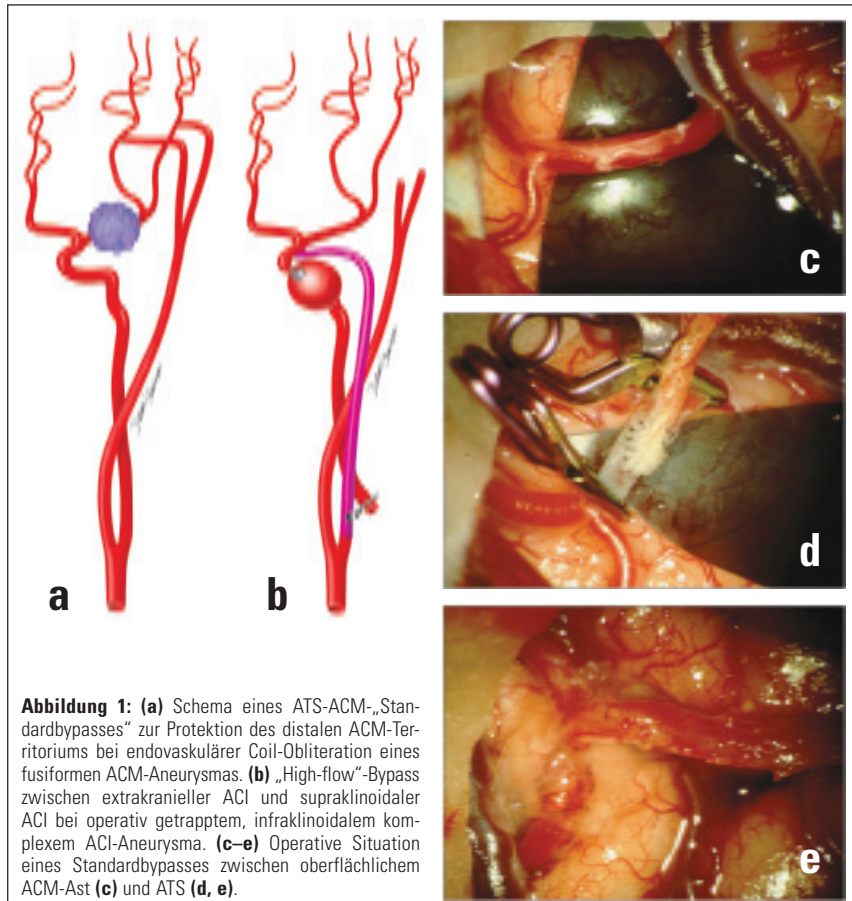


Abbildung 1: (a) Schema eines ATS-ACM-„Standardbypasses“ zur Protektion des distalen ACM-Territoriums bei endovaskulärer Coil-Obliteration eines fusiformen ACM-Aneurysmas. (b) „High-flow“-Bypass zwischen extrakranieller ACI und supraklinoidaler ACI bei operativ getrapptem, infraklinoidalem komplexem ACI-Aneurysma. (c–e) Operative Situation eines Standardbypasses zwischen oberflächlichem ACM-Ast (c) und ATS (d, e).

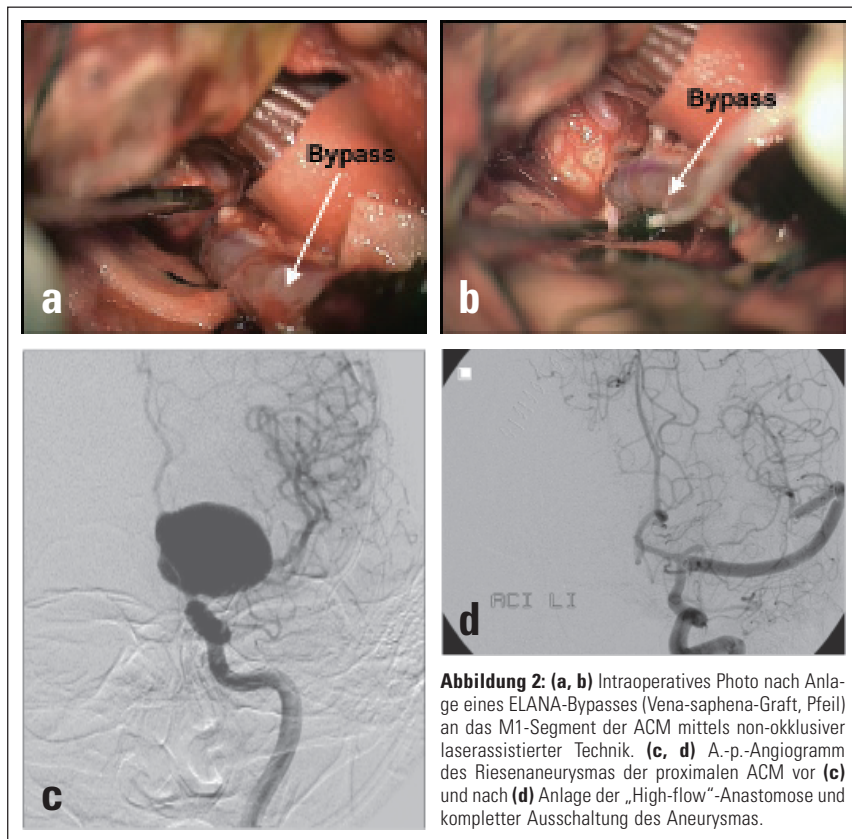


Abbildung 2: (a, b) Intraoperatives Photo nach Anlage eines ELANA-Bypasses (Vena-saphena-Graft, Pfeil) an das M1-Segment der ACM mittels non-okklusiver laserassistierter Technik. (c, d) A.-p.-Angiogramm des Riesenaneurysmas der proximalen ACM vor (c) und nach (d) Anlage der „High-flow“-Anastomose und kompletter Ausschaltung des Aneurysmas.

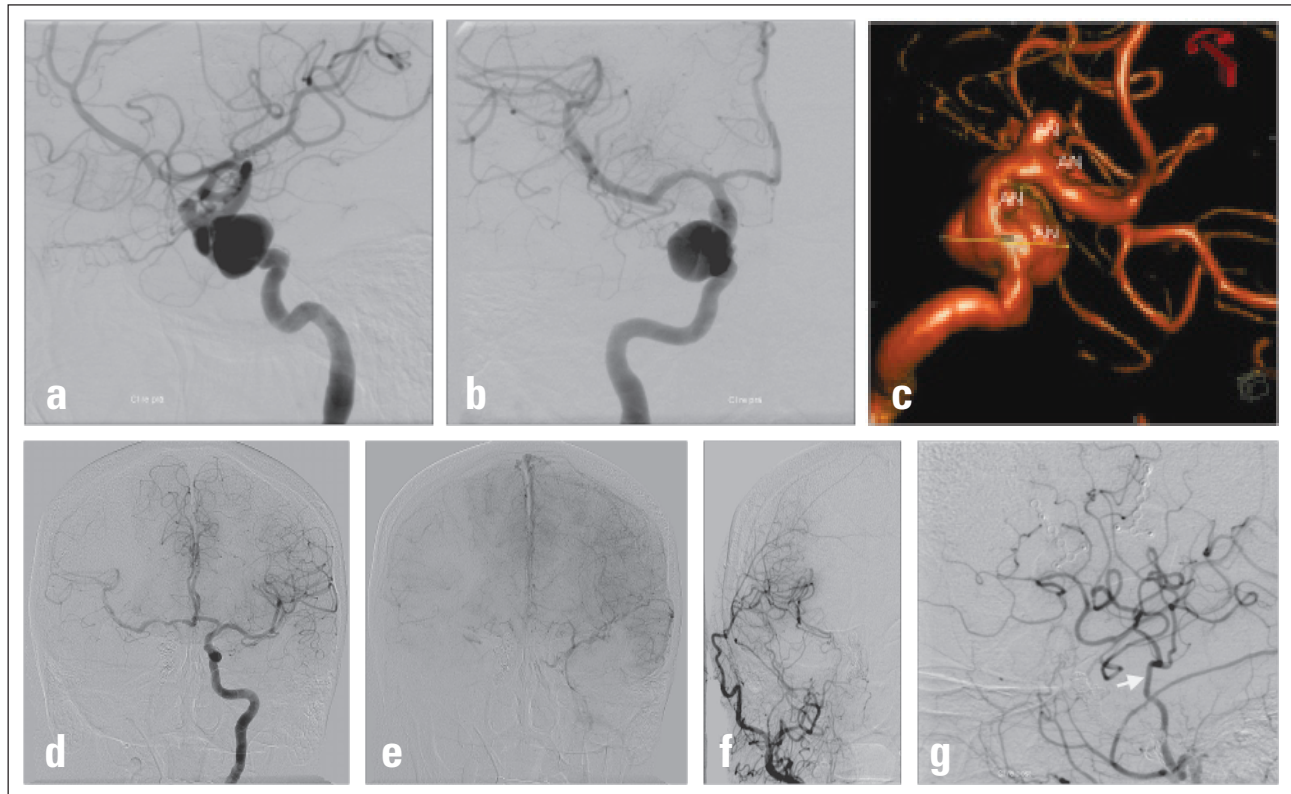


Abbildung 3: Die konventionelle DSA (a, b) und 3D-Angiographie (c) zeigen ein gigantisches Aneurysma der rechten ACI im infraklinoidalen Abschnitt und zusätzlich mehrere supraklinoidale Aneurysmen (AN). (d, e) Inkomplette Füllung der rechten Hemisphäre über die Arteria communicans anterior („insuffizienter Cross-flow“). (f, g) Füllung des ACM-Territoriums über den ATS-Doppelpedikelbypass.

einer ACI. Sie entwickeln entweder innerhalb von Minuten ein neurologisches Defizit oder zeigen eine asymmetrische angiographische Füllung der Kortexgefäße beider Hemisphären während des BOT (entspricht einem verminderten CBF; „Asymmetrischer Cross-flow“ (Abb. 3d, e) [16–18]. Je nach Ausprägungsgrad der Kollateralinsuffizienz werden unterschiedliche Revaskularisationsverfahren eingesetzt, um die Blutversorgung des betroffenen Gefäßterritoriums sicherzustellen. Patienten mit vorhandenen, aber alleine insuffizienten Kollateralgefäßen (CBF < 30 ml/100 g/Min. während des BOT) benötigen zumeist einen unterstützenden Standard- oder „Low-flow“-Bypass („Flow Augmentation“; Abb. 1a, c–e) [2–4, 19]. Bei völligem Fehlen jeglicher natürlicher Kollateralen (CBF < 20 ml/100 g/Min. während des BOT, bei etwa 10 % der Patienten) ist die Anlage eines „High-flow“-Bypasses zur Aufrechterhaltung eines physiologischen CBF notwendig („Flow Replacement“; Abb. 1b, 2) [2, 3, 6, 20].

Operative Techniken und Bypasstypen

Der 1977 von Yasargil und Donaghy entwickelte Standard- oder „Low-flow“-Bypass unter Verwendung der ATS oder der OA (für die hintere Zirkulation) stellt eine sehr effektive Revaskularisationstechnik bei teilweise insuffizienten Kollateralen dar (Abb. 1a, c–e) [4, 19].

Die mikrochirurgisch zwischen ATS und oberflächlich gelegenen kortikalem ACM-Ast angelegte Anastomose liefert unter normalen Umständen Flussraten von ca. 20–40 ml/Min. Je nach anatomischem Kaliber des Gefäßes können auch

wesentlich höhere Flussraten zur Unterstützung des CBF beobachtet werden („Flow Augmentation“) (Abb. 3, 4g) [2, 4, 5, 19]. In erfahrenen Händen beträgt die 5-Jahres-Durchgängigkeitsrate 95–98 % bei einem perioperativen Risiko von 1–2 %. Die OA liefert ähnliche Flussraten, wobei kaliberstarke Arterien aber auch das gesamte vertebrobasiläre Stromgebiet suffizient perfundieren können [1, 2, 4] (Abb. 5f, 6h, i).

Werden höhere Flussraten benötigt, wie beim therapeutischen Verschluss der ACI und gleichzeitigem Fehlen jeglicher anatomischer Kollateralen, ist die Anlage eines Bypasses zwischen ACE oder ACI und einem größeren zerebralen Empfänger-gefäß, wie z. B. der intrakraniellen ACI, der AVERT oder der Arteria cerebri posterior (ACP), eine weitere Möglichkeit. „High-flow“-Bypässe können Blutflussraten von 60–200 ml/Min. liefern und eine ACI oder beide Vertebralarterien vollständig ersetzen („Flow Replacement“). Ihre Langzeitdurchgängigkeitsrate bewegt sich zwischen 80 und 95 %, je nach Art des verwendeten Donorgefäßes (z. B. Arteria radialis, Vena saphena magna) (Abb. 1b, 2a, b) [2, 3, 6, 20]. Eine weitere Möglichkeit ist die Anastomosierung zwischen 2 benachbarten intrakraniellen Arterien (IC-IC-Bypässe, z. B. zwischen ACI und ACM). Da für eine optimale Funktion dieses Bypasstyps ein großes Empfänger-gefäß notwendig ist, werden sie an die zerebralen Hauptstämme (M2-Segment der ACM, ACI supraklinoidal, ACP) konnektiert. Trotz Verwendung intraoperativer Neuroprotektion (z. B. einer Barbiturat-Narkose mit Reduktion des Funktionsstoffwechsels unter Erreichen eines „Burst-Suppression“-Musters im EEG) sowie

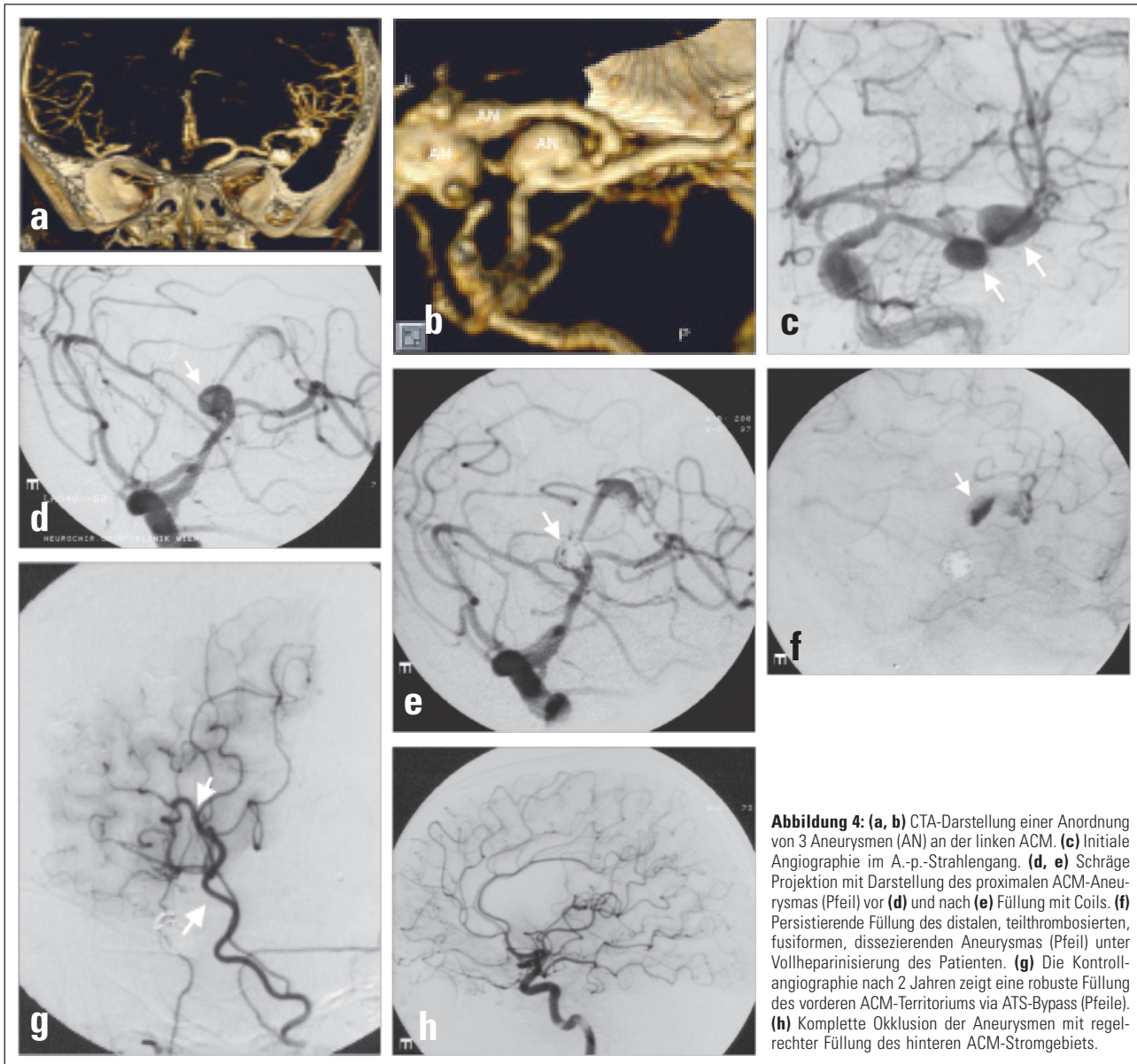


Abbildung 4: (a, b) CTA-Darstellung einer Anordnung von 3 Aneurysmen (AN) an der linken ACM. (c) Initiale Angiographie im A.-p.-Strahlengang. (d, e) Schräge Projektion mit Darstellung des proximalen ACM-Aneurysmas (Pfeil) vor (d) und nach (e) Füllung mit Coils. (f) Persistierende Füllung des distalen, teilthrombosierten, fusiformen, dissezierenden Aneurysmas (Pfeil) unter Vollheparinisierung des Patienten. (g) Die Kontrollangiographie nach 2 Jahren zeigt eine robuste Füllung des vorderen ACM-Territoriums via ATS-Bypass (Pfeile). (h) Komplette Okklusion der Aneurysmen mit regelrechter Füllung des hinteren ACM-Stromgebiets.

kontinuierlichem elektrophysiologischen Monitoring (MEP, SSEP, AEP) war die temporäre Klemmung der großen Hauptstämme bisher mit einem perioperativen Ischämierisiko von 10–20 % verbunden [2, 3, 6, 20, 21]. Um dieses Risiko zu minimieren, wurden non-okklusive Techniken, wie z. B. die ELANA-Methode entwickelt (Abb. 2). In diesem Zusammenhang sei erwähnt, dass die intraoperative Funktionskontrolle des Bypasses von besonderer Bedeutung ist, wobei verschiedene Methoden an der Neurochirurgischen Universitätsklinik Wien zur Verfügung stehen; vor allem die während der OP durchgeführte Angiographie kann den Bypassverlauf und das Abstromverhalten qualitativ am verlässlichsten darstellen. Die Fluorescein-Angiographie und die intraoperative Dopplersonographie liefern weniger gute Ergebnisse [2, 3, 6, 20, 22]. Jeder „High-flow“-Bypass wird unter elektrophysiologischem Monitoring durchgeführt [2, 3, 5, 6, 11, 21, 23] (Abb. 1b, 2). Die ELANA-Technik wurde 2009 an unserer Klinik erstmals vom korrespondierenden Autor angewandt (Abb. 2) [3].

■ Illustrative Fallbeispiele

Fall 1

Eine 50-jährige Patientin leidet unter zunehmenden Kopfschmerzen und sucht den Hausarzt auf. Anamnestische und radiologische Zeichen einer abgelaufenen Subarachnoidalblutung (SABL) sind nicht nachzuweisen. Die durchgeführten MR- und 3D-Angiographien zeigen neben einem Riesenneurysma der infraklinoidalen ACI links eine Kette von kleineren paraophthalmischen Aneurysmen mit subarachnoidaler Ausdehnung. Zusätzlich besteht der Verdacht einer Dissektion proximal der Aneurysmen (Abb. 3a–c). Der BOT ergibt eine partiell insuffiziente Kollateralversorgung der rechten vorderen Zirkulation mit verzögerter angiographischer Füllung des ACI-Territoriums rechts im Vergleich zur linken Seite (Abb. 3d, e). Die Arteria-communicans-posterior-Kollateralen sind ebenfalls nicht ausreichend stark angelegt. Nach Durchführung eines Standard-EC/IC-Bypass wird die ACI im aneurysmatragenden Segment 2 Tage später mittels

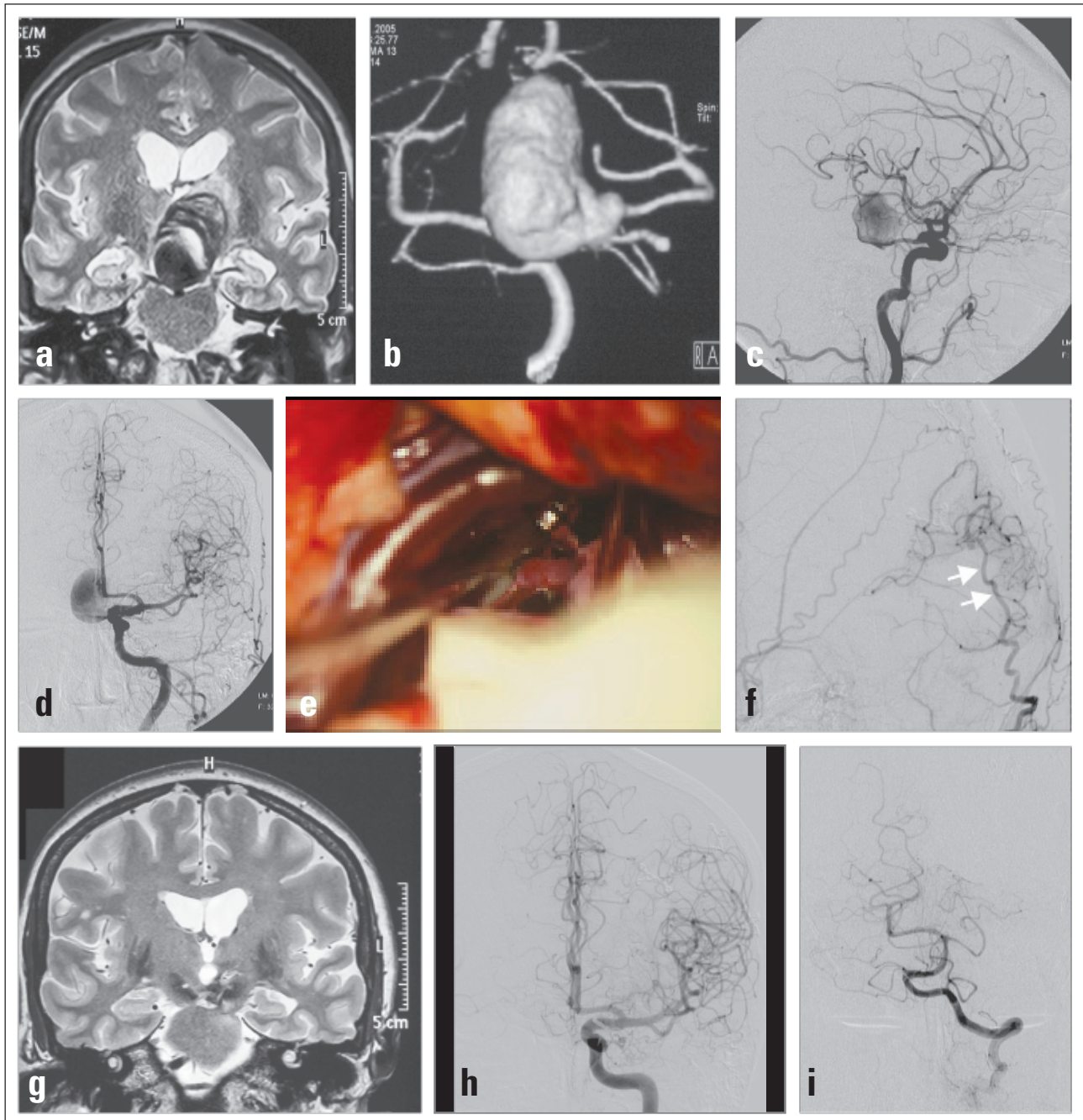


Abbildung 5: (a, b) MR und CT-A demonstrieren ein teilthromboses Aneurysma per magna im Bereich der Arteria basilaris. (c, d) Angiographie aus der linken ACI zeigt die Füllung des Aneurysmas über eine fetale Arteria communicans posterior und ACP links. (e) Operative Situation der Clip-Okklusion der linken ACP unter Erhaltung eines Perforators. (f) Füllung des linken ACP-Stromgebiets über den OA-ACP-Bypass (Pfeile). (g) MR-Kontrolle nach 2 Jahren zeigt eine vollständige Involution des Aneurysmas. (h, i) ACI- und AVER-Angiographie: regelrechte Füllung der vorderen und hinteren Zirkulation.

endovaskulärer Technik am wachen Patienten unter kontinuierlichem neurologischem Monitoring komplikationslos verschlossen (Abb. 3d–g).

Fall 2

Eine 54-jährige Patientin klagt über eine zunehmende atypische Trigeminusneuralgie in allen Ästen. Zusätzlich fällt das Auftreten einer Abducens- und Okulomotoriusparese rechts auf. Erst nach mehreren Wochen wird sie dem behandelnden Neurochirurgen vorgestellt. Die CT-A und MR bestätigen den Verdacht auf ein raumforderndes gigantisches Aneurysma der

kavernösen ACI. Aufgrund der progressiven, weit fortgeschrittenen Klinik, der fusiformen Aneurysmaarchitektur, der ausgedehnten Wandverkalkungen und der schlechten direkten chirurgischen Erreichbarkeit der intrakavernösen ACI entschließt sich der Autor für ein kombiniertes Therapieverfahren (EC/IC-Bypass kombiniert mit endovaskulärem Trägergefäßverschluss). Postoperativ kommt es nach weitgehendem Kollaps und Fibrosierung des Riesenaneurysmas zum Sistieren der heftigen Neuralgie, aber nur zur partiellen Rückbildung der Ophthalmoparese wohl durch die Tatsache, dass die präoperativen Ausfälle länger bestanden haben (Abb. 7).

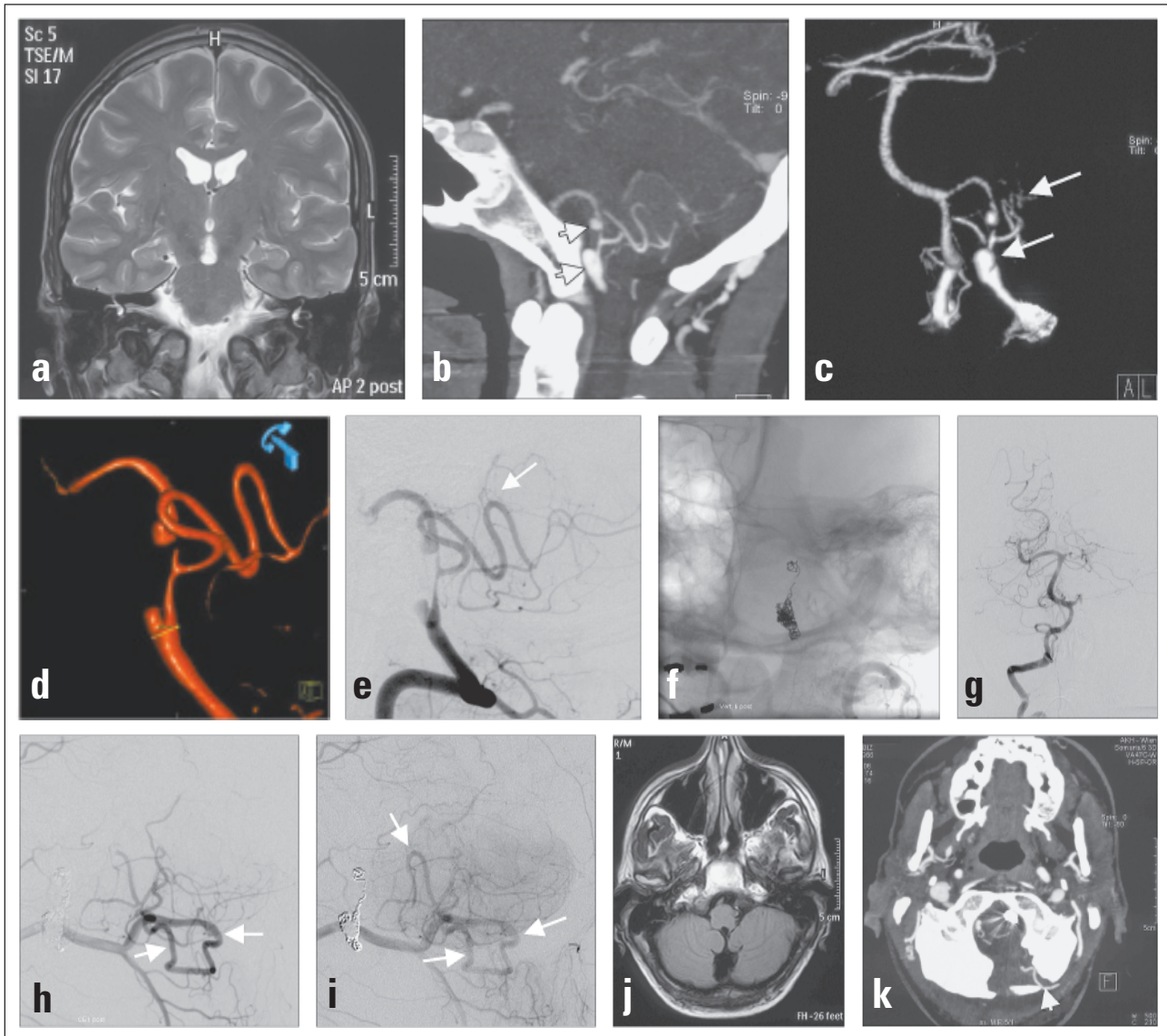


Abbildung 6: (a–c) MR- und CT-A-Darstellung einer Dissektion der AVERT links mit Ausbildung zweier Pseudoaneurysmen (Pfeile). (d, e) 3D- und konventionelle Angiographie. Die Arteria cerebelli inferior posterior (ACIP, Pfeil) entspringt aus dem Aneurysmasegment und kann bei endovaskulärem Gefäßverschluss nicht erhalten werden. (f) Nativröntgen mit Coils in der verschlossenen AVERT. (g) Angiographie der rechten AVERT nach interventionellem Verschluss der linken AVERT. (h, i) Füllung des ACIP-Stromgebiets über OA-ACIP-Bypass (Pfeile). (j, k) Eine MR- und CT-A-Kontrolle nach 2 Monaten zeigt den perfundierten Bypass (Pfeil) und keinen Hinweis auf rezente postoperative ischämische Läsionen.

Fall 3

Eine 53-jährige Patientin erleidet eine heftige Kopfschmerzattacke mit Übelkeit und Erbrechen, ohne jedoch das Bewusstsein zu verlieren. Aufgrund des klinischen Verdachts einer stattgehabten Subarachnoidalblutung wird die Patientin stationär aufgenommen. Nach Durchuntersuchung an einer neurologischen Abteilung, die eine SABL nicht bestätigen kann, jedoch bilaterale Aneurysmen im Bereich beider ACM, darunter eine Anordnung von Aneurysmen an der linken ACM, nachweist, wird die Patientin überstellt (Abb. 4). Nach superselektiver angiographischer Exploration zeigt sich ein am oberen ACM-Hauptstamm liegendes proximales Aneurysma mit fusiformer Erweiterung der nachgeschalteten distalen ACM-Äste. In der MR-Analyse zeigen sich Teile des distalen fusiformen, vermutlich dissezierenden Aneurysmas aus frischem und älterem Thrombusmaterial bestehend. Nach Anlage eines STA-ACM-Bypasses distal der Aneurysmen-

kette wird das proximale ACM-Aneurysma mit Coils (Platin-spiralen) unter Heparinisierung der Patientin embolisiert [7]. Am Ende des Eingriffs stellen sich sowohl das proximale Aneurysma als auch die distale Aneurysmaformation angiographisch noch verzögert perfundiert dar. Die 4 Wochen postoperativ durchgeführte Angiographie demonstriert die Obliteration aller Aneurysmen und eine kräftige Füllung des vorderen ACM-Territoriums über die maturierten STA-Bypassgefäße (Abb. 4). Eine nach 2 Jahren durchgeführte HMPAO-SPECT-Studie ergänzt durch eine herkömmliche MR-Untersuchung inklusive Perfusionsequenzen ergibt einen regulären CBF und keine Ischämiezeichen im operierten ACM-Territorium bei der jetzt asymptomatischen Patientin.

Fall 4

Eine 57-jährige Patientin klagt monatelang über zunehmend heftige Cephalaea sowie über Konzentrations- und Gedächtnis-

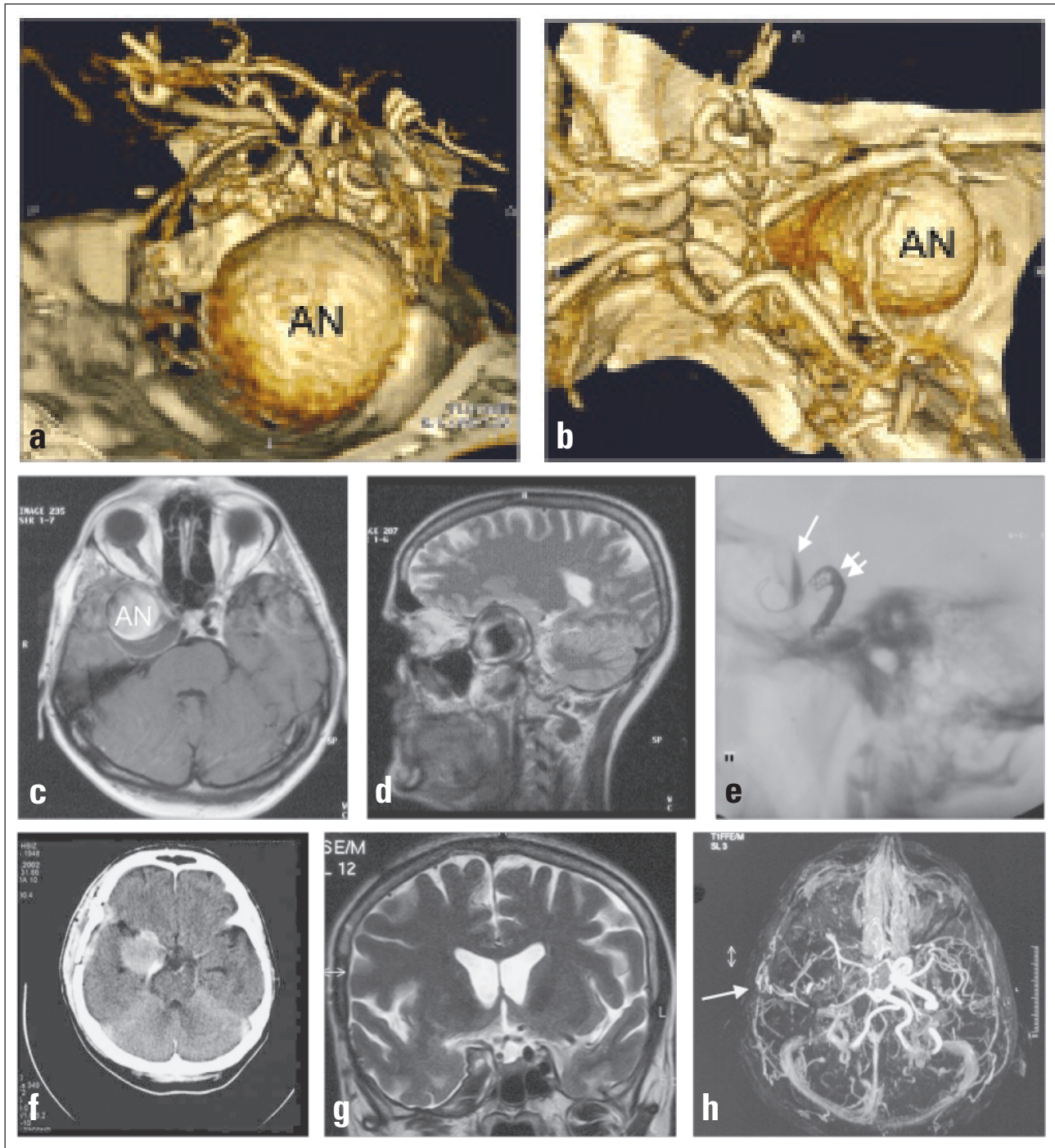


Abbildung 7: (a–d) CT-A- und MR-Darstellung eines teilthrombosierten verkalkten Riesenaneurysmas (AN) der kavernösen ACI rechts. (e) Nativ-Röntgen nach Coil-Okklusion der kavernösen ACI im aneurysmatragenden Segment. Kontrastmittelstase (Pfeil) im Aneurysma und die proximal davon gesetzten Coils (Doppelpfeile) sind zu sehen. (f) Nativ-CCT unmittelbar nach dem Eingriff zeigt die frisch thrombosierte Läsion. (g) Koronares MRT in T2-Gewichtung 2 Jahre nach Gefäßokklusion. Das Aneurysma ist nicht mehr nachweisbar. (h) Füllung des ACM-Territoriums via Anastomose (Pfeil) im MRA-Bild.

nisstörungen. In weiterer Folge wird ein zunehmender Gesichtsfeldausfall bemerkt, der schließlich in einer kompletten Hemianopsie mündet. Die radiologische Abklärung ergibt ein teilthrombosiertes, etwa 3 cm großes Aneurysma per magna im Bereich des Basilariskopfs mit angrenzendem Hirnstammödem (Abb. 5). CT-A und zerebrale Angiographie zeigen das Aneurysma vorwiegend aus der linken ACP versorgt. Als Therapieplan wird ein Trägergefäßverschluss gemeinsam mit der operativen Revaskularisation des ACP-Stromgebiets erarbeitet. Aufgrund der engen Beziehung zu perforierenden

Hirnstammästen, die endovaskulär nicht selektiv erhalten werden können, wird die offene Exploration und Clip-Okklusion der ACP nach Anlage eines EC-IC-Bypasses (OA-ACP) durchgeführt. Bereits wenige Tage nach dem Eingriff sind die pulsierenden Kopfschmerzen verschwunden. Die neurologische Kontrolluntersuchung nach 2 Jahren ergibt einen regelrechten Status, die Gesichtsfelduntersuchung ist nun unauffällig und die MR zeigt eine fast vollständige Involution des Aneurysmas mit Rückbildung des Hirnstammödems (Abb. 5).

Fall 5

Ein 40-jähriger Manager kollabiert nach einer anstrengenden Mountain-Bike-Tour, verliert kurz das Bewusstsein, kann aber selbständig die Heimfahrt antreten. Am nächsten Tag klagt er weiter über heftige Nackenschmerzen und periodisch auftretenden Schwindel. Ein daraufhin durchgeführtes MRT wird von radiologischer Seite als unauffällig beschrieben; der Patient sucht dann wegen persistierender Schmerzen ohne Nackensteifigkeit den Neurochirurgen auf, der den Patienten weiter an den Autor verweist. Die veranlassete CT-A und Angiographie bestätigten den Verdacht auf eine vertebrobasiläre Dissektion, wobei die MRT keine Zeichen einer abgelassenen oder frischen SABL zeigt (Abb. 6). Da sich in einer nochmals während der stationären Abklärung wiederholten CT-A eine deutliche Vergrößerung und Formänderung der AVERT-Dissektion mit Ausbildung zweier rupturgefährdeter Pseudoaneurysmen zeigt, wird die neurochirurgische Therapie indiziert. Nach Anlage eines Bypasses zwischen der linken OA und unteren Kleinhirnarterie (ACIP), die im dissezierten Segment entspringt, wird die involvierte AVERT mit Coils endovaskulär verschlossen. Die postoperativ durchgeführte MRT-Untersuchung zeigt reguläre Verhältnisse im Kleinhirn/Hirnstamm-Bereich bei dem klinisch-neurologisch unauffälligen Patienten.

■ Diskussion

Bedeutung selektiver rekonstruktiver Verfahren in der Aneurysmabehandlung

Mit der Einführung der interventionellen Behandlung zerebraler und extrazerebraler Aneurysmen mittels endovaskulär absetzbarer Platinspiralen („Guglielmi Detachable Coils“ [GDC]) hat sich die Therapie der Hirnarterienaneurysmen deutlich gewandelt [7, 8, 10, 15–18, 24–27]. Besonders jene Hirngefäßausackungen mit geeigneter Architektur (klein, schmalbasig) können mit sehr guten klinischen Ergebnissen und dauerhafter Langzeitokklusion thrombosiert werden [7, 8, 15, 16, 24, 26, 27]. In Österreich wurde dieses Verfahren an der Wiener Neurochirurgischen Universitätsklinik im Februar 1992 erstmals von B. Richling eingesetzt und ursprünglich nur bei Patienten verwendet, die aufgrund ihres schlechten klinischen Zustandes oder der schwierigen Erreichbarkeit des Aneurysmas mittels offener transkranieller Operation (z. B. Arteria basilaris) nur mit höherer Mortalität oder Morbidität behandelbar waren [7]. Mit zunehmender Erfahrung und Verbreitung des Systems, wohl aber auch durch die beeindruckend guten klinischen Ergebnisse, wurde die Indikation schrittweise auch auf andere Patientengruppen ausgeweitet, sodass schließlich die Embolisation zerebraler Aneurysmen an vielen Zentren weltweit, besonders in Europa, die primäre Therapieoption darstellt [7, 8, 16, 18, 24–27]. Die angiographische Langzeitanalyse einer Subgruppe embolisierter Aneurysmen, nämlich jener der komplexen, großen und der Riesenaneurysmen, ergab eine schlechte Langzeitstabilität des endovaskulären Aneurysmaverschlusses mit besonders hohen Rekanalisationsraten und einer insuffizienten klinischen Protektion [8, 15, 24–26]. Ab 1999 wurden daher im intrakraniellen Gefäßsystem absetzbare Stents als endovaskuläre Zusatzdevices mit dem Ziel eingeführt, das radioanatomische Langzeitergebnis zu verbessern [9, 12–14, 24, 25, 27]. Die Stents ermöglichten ein dichteres Auffüllen des Aneurys-

mas mit Coils bis zu seiner Basis, ohne dabei den Fluss im Trügergefäß zu beeinträchtigen (ein häufiges Problem bei breitbasigen Aneurysmen, die oftmals die Gefäßabgänge mit einbeziehen) [12–14]. Beim Einsatz von Stents kann sich allerdings die Vorbehandlung mit Plättchenhemmern (TASS und Plavix in höherer Dosierung) bei Patienten nach akuter SABL nachteilig auswirken (erhöhtes Blutungsrisiko bei Anlage einer akut notwendigen Ventrikeldrainage bei hämorrhagischem Hydrozephalus, erhöhte Nachblutungsgefahr des rupturierten Aneurysmas). Wir sehen daher derzeit einen Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmern im Akutstadium nach Blutung als sehr problematisch an und vermeiden, wenn möglich, den Einsatz von Stents in dieser Phase. Es scheint, dass mit Stent und Coil behandelte breitbasige Aneurysmen bessere angiographische Verschlussraten aufweisen als jene, die mit Coils alleine behandelt wurden. Definitive, detaillierte angiographische Langzeitergebnisse nach Stent- und Coil-Implantation sind aber noch ausständig und müssen noch mit etablierten Methoden verglichen werden [12–14].

Der endovaskuläre Verschluss komplexer Aneurysmen mittels neuartiger, die Aneurysmaeinflusszone modifizierender Stents (so genannte „Flow Diverter“), die zur spontanen Thrombose des Aneurysmas führen sollen und eine spätere Coiling nicht mehr notwendig machen, erscheint vielversprechend. Endgültige Ergebnisse liegen aber noch nicht vor [9, 27].

Wenn eine Embolisation aufgrund der Aneurysmaarchitektur (radioanatomische Analyse mittels hochauflösender 3D-Angiographie erforderlich!) nicht möglich ist, wird die offene mikrochirurgische Behandlung gewählt: (1) bei Patienten mit nicht-rupturierten Aneurysmen oder bei Patienten in gutem klinischem Stadium nach SABL und (2) bei intubierten, sedierten Patienten ohne Zeichen jeglicher Hirnschwellung und gut reproduzierbarer Elektrophysiologie (SSEP-, AEP-, MEP-Potenziale) sowie guter Erreichbarkeit des Aneurysmas (vordere Zirkulation) [8, 20, 21, 23]. Die offene transkranielle OP wird an der Neurochirurgischen Universitätsklinik der Medizinischen Universität Wien unter kontinuierlichem elektrophysiologischem Monitoring und mit der Möglichkeit, das rekonstruktive Ergebnis mittels intraoperativer Angiographie zu dokumentieren bzw. gegebenenfalls zu korrigieren, durchgeführt [20, 21, 23, 28, 29].

Das transkranielle Clipping komplexer großer, besonders aber der gigantischen Aneurysmen (> 25 mm) unter Erhaltung der involvierten Gefäße ist aber mit einer deutlich höheren Morbidität und Mortalität verbunden [20, 28, 29] (30 % Morbiditäts-/Mortalitätsrate bei OP im Bereich in der hinteren Zirkulation). Der Grund hierfür liegt in der Einbeziehung sowohl abgehender Hirnarterien als auch von perforierenden Ästen in die Aneurysmawand, dem Vorliegen eines intraluminalen Thrombus und dem Vorliegen von Wandverkalkungen, die ein Zusammenpressen des Aneurysmasackes mittels Clips ohne Beeinträchtigung funktionell bedeutender Arterien manchmal unmöglich machen. In Drakes großer klinischer Studie, die seine Erfahrungen mit > 355 Riesenaneurysmen zusammenfasst, war eine Clippung unter Schonung der zu- und abführenden Hirnarterien nur in 47 % möglich (in 62 % bei Ausschluss tief gelegener Schädelbasisaneurysmen) [30]. Bei der Hälfte dieser Patienten konnten diese schwierigen

Aneurysmen nur mittels einer Kombination aus Gefäßverschluss und Bypass behandelt werden [30]. In einer rezenten Publikation eines großen US-Zentrums, die über 62 Patienten mit komplexen Aneurysmen der vorderen Zirkulation berichtet, war ein Clipping in 80 % möglich, wobei aber eine Morbiditäts-/Mortalitätsrate von 70 % bei den > 50-Jährigen angegeben wurde. Der wesentliche Grund für ein schlechtes klinisches Ergebnis lag in der durch längere Ausklemmzeiten bedingten perioperativen Ischämie [28]. Es ist daher bei der Planung für eine derartige OP notwendig, die Möglichkeit eines geeigneten Bypassverfahrens in Abhängigkeit des Ergebnisses des präoperativ durchgeführten BOT in Betracht zu ziehen und die technischen Voraussetzungen hierfür bereitzustellen. Falls sich intraoperativ die direkte Clipping des Aneurysmas als nicht möglich herausstellt, kann der Verschluss des Aneurysmas inklusive seines Trägergefäßes nach Anlage des Bypasses unter elektrophysiologischem Monitoring in der gleichen Sitzung erfolgen oder zu einem späteren Zeitpunkt in einer endovaskulären/interventionellen OP am wachen Patienten durchgeführt werden [2, 3, 6, 11, 16–18, 20, 28, 30–38].

Aneurysmabehandlung mittels kombiniertem Gefäßverschluss und Bypass

Der Verschluss des involvierten Trägergefäßes („Dekonstruktives Verfahren“) mit oder ohne Kombination eines Bypasses stellt eine effektive und sichere Alternative zu den oben genannten, direkten chirurgischen und endovaskulären rekonstruktiven Techniken dar. Besonders im Bereich der vorderen Zirkulation wurde dieses Verfahren vom Autor in den vergangenen 20 Jahren äußerst effektiv und mit außerordentlich günstigen klinischen Ergebnissen eingesetzt [2, 3, 6, 11, 16–18, 20, 30, 31, 34–38]. Die alleinige Anlage einer Anastomose kann bei sehr großen Läsionen in seltenen Fällen zur Induktion einer vollständigen Aneurysma-Thrombose führen. Die Erklärung hierfür liegt im Vorliegen kompetitiver Strömungen, die im Trägergefäß und im Bypass auftreten und zum konsekutiven Auftreten von Turbulenzen und Stasephänomenen führen. Das Eintreten einer Flussumkehr hat dann die Thrombose des Aneurysmas zur Folge. Es war daher für den Autor naheliegend, die chirurgische Revaskularisation mit offener oder endovaskulärer Verschlussstechnik zu kombinieren [2, 3, 6, 11, 16–18, 30–36].

Ein endovaskuläres Vorgehen nach Anlage eines protektiven Bypasses bietet nicht nur den Vorteil, den wachen Patienten klinisch-neurologisch und damit direkt während des Gefäßverschlusses zu evaluieren, sondern auch die Kapazität und Funktion der natürlichen und neu geschaffenen Kollateralen (Bypass) vor einem definitiven Gefäßverschluss neuerlich angiographisch (und damit das gesamte Abstromverhalten) zu testen und gegebenenfalls medikamentös zu optimieren. Nach unseren Erfahrungen ist die direkte neurologische Evaluation eines Patienten während eines therapeutischen Verschlusses zerebraler Gefäße derzeit jeder elektrophysiologischen Methode (EEG, SSEP, AEP, MEP) überlegen und stellt daher das bevorzugte Vorgehen dar [16–18, 32–35]. Üblicherweise erfolgt der endovaskuläre Aneurysmaverschluss 2 Tage nach der operativen Anlage des Bypasses. Das kombinierte Vorgehen erlaubt des Weiteren die Vollheparinisierung des Patienten und damit auch die bessere Steuerung des induzierten Aneurysmaverschlusses. Überschießende Aneurysmathrom-

bosen mit Verschluss funktionell bedeutender Arterien (z. B. perforierende Stammganglien- oder Hirnstammäste) werden so vermieden. Im Falle eines unserer Erfahrung nach seltenen thromboembolischen Ereignisses ist die sofortige interventionelle Behandlung (Lyse) möglich [31–35]. Neben dem verbesserten kardiovaskulären Management kann durch Variieren des Blutdrucks und rheologische Maßnahmen die Kollateralzirkulation und damit die Bypassfunktion optimiert werden [3, 16–18, 30–34]. Die Kombination operativer und endovaskulärer Methoden ist dann sinnvoll, wenn ein einzelnes rekonstruktives Verfahren (Coil-Embolisation oder offene Operation und Clip-Okklusion des Aneurysmas) alleine nicht ausreicht, neben suffizienten klinischen auch dauerhafte radioanatomische Langzeitresultate zu erzielen [2, 3, 6, 34–36, 38].

Die Anwendung dieser kombinierten Verfahren setzt aber einen hohen personellen und strukturellen Aufwand voraus. Es wird daher zunehmend, nicht zuletzt aus Kostengründen, vor allem von bedeutenden Neurochirurgen in den USA, die Meinung vertreten, Patienten mit komplexen zerebrovaskulären Erkrankungen an Zentren zu konzentrieren, die bei entsprechender Fallzahl die oben erwähnten multimodalen Behandlungsstrategien (inklusive komplexer Bypasstechniken) verwirklichen können und so ein optimales Management dieser Patientengruppe gewährleisten [2, 3, 6, 9, 11, 17, 20, 23, 24, 27, 28, 30, 31, 35–38].

■ Relevanz für die Praxis

Der extra-/intrakranielle Bypass ist derzeit an spezialisierten Zentren ein wichtiger Bestandteil im modernen multimodalen Behandlungskonzept schwieriger Hirnarterienaneurysmen.

■ Interessenkonflikt

Beim korrespondierenden Autor bestehen keine Interessenkonflikte oder finanzielle Beteiligungen an den im Text erwähnten Produkten oder eingesetzten Methoden.

■ Danksagung

Die Autoren danken Frau Ingrid Dobsak und Herrn Heinz Steinhäuser für die Illustration der Abbildungen und Fotos und Frau Eva Bavinzski für die Anfertigung des Manuskripts.

Literatur:

1. The EC/IC Bypass Study Group. Failure of extra-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. Results of an international randomized trial. *N Engl J Med* 1985; 313: 214–44.
2. Lawton MT, Hamilton MG, Morcos J, et al. Revascularization and aneurysm surgery: Current techniques, indications, and outcome. *Neurosurg Focus* 1996; 38: 83–94.
3. Langer D, Van der Zwan A, Vajkoczy P, et al. Excimer laser assisted anastomosis. An emerging technology for use in the creation of IC-IC and EC-IC cerebral bypass. *Neurosurg Focus* 2008; 24: 1–11.
4. Schmiedek P, Piepgras A, Leinsinger G, et al. Improvement of cerebrovascular reserve capacity by EC-IC arterial bypass surgery in patients with ICA occlusion and hemodynamic cerebral ischemia. *J Neurosurg* 1994; 81: 236–44.
5. Baaj A, Aggazi S, Sayed Z, et al. Surgical management of moyamoya disease. A review. *Neurosurg Focus* 2009; 26: 1–7.
6. Sekhar L, Bocur S, Bank W, et al. Venous and arterial bypass grafts for difficult tumors, aneurysms, and occlusive vascular lesions: evolution of surgical treatment and improved graft results. *Neurosurg Focus* 1999; 44: 1207–24.
7. Bavinzski G, Killer M, Gruber A, et al. Treatment of basilar artery bifurcation aneurysms by using Guglielmi detachable coils: a 6-year experience. *J Neurosurg* 1999; 90: 843–52.

8. Standhardt H, Boecher-Schwarz H, Gruber A, et al. Endovascular treatment of unruptured intracranial aneurysms with Guglielmi detachable coils. Short- and longterm results of a single-centre service. *Stroke* 2008; 39: 899–904.
9. Fiorella D, Kelly M, Albuquerque F, et al. Curative reconstruction of a giant midbasilar trunk aneurysm with the pipeline embolization device. *Neurosurg* 2009; 64: 212–7.
10. Waldron J, Van Halbach V, Lawton M. Microsurgical management of incompletely coiled and recurrent aneurysms: trends, techniques, and observations on coil extrusion. *Neurosurg* 2009; 64 (ONS Suppl 2): 301–17.
11. Khayata M, Spetzler R, Mooy J, et al. Combined surgical and endovascular treatment of a giant vertebral artery aneurysm in a child. *J Neurosurg* 1994; 81: 304–7.
12. Panagiotopoulos V, Gizewski E, Wanke L. Intra-aneurysmal navigation technique for stenting of a wide-neck basilar aneurysm with a new self-expandable stent: technical note. *Minim Invas Neurosurg* 2008; 51: 240–3.
13. Higashida R, Van Halbach V, Dowd C, et al. Initial clinical experience with a new self-expanding nitinol stent for the treatment of intracranial cerebral aneurysms: the Cordis Enterprise stent. *AJNR* 2005; 6: 1751–6.
14. Horowitz M, Purdy P. The use of stents in the management of neurovascular disease; a review of historical and present status. *Neurosurg* 2000; 46: 1335–43.
15. Hayakawa M, Murayama Y, Duckwiler G, et al. Natural history of the neck remnant of cerebral aneurysm treated with the Guglielmi detachable coil system. *J Neurosurg* 2000; 93: 561–8.
16. Bavinszki G, Killer M, Ferraz-Leite H, et al. Endovascular therapy of idiopathic cavernous aneurysms over 11 years. *AJNR* 1998; 19: 559–65.
17. Sorteberg A, Bakke SJ, Boysen M, et al. Angiographic balloon test occlusion and therapeutic sacrifice of major arteries to the brain. *Neurosurg* 2008; 63: 651–61.
18. Bavinszki G, Killer M, Knosp E, et al. False aneurysms of the intracavernous carotid artery – report of 7 cases. *Acta Neurochir (Wien)* 1997; 139: 37–43.
19. Vajkoczy P, Horn P, Schmiedek P. Standard superficial temporal artery-middle cerebral artery bypass surgery in hemodynamic cerebral ischemia: indication and technique. *Oper Tech Neurosurg* 1999; 2: 106–15.
20. Sekhar L, Stimac D, Bakir A, et al. Reconstruction options for complex middle cerebral artery aneurysms. *Neurosurg* 2005; 56: 66–74.
21. Wilkinson E, Spetzler R, Archibald J. Barbiturate protection and EEG monitoring in neurovascular surgery. *BNI Q* 1986; 2: 5–10.
22. Raabe A, Beck J, Seifert V. Technique and image quality of intraoperative indocyanine green angiography during aneurysm surgery using surgical microscope integrated near-infrared video technology. *Zentralbl Neurochir* 2005; 66: 1–6.
23. Suzuki K, Kodama N, Sasaki T, et al. Intraoperative monitoring of blood flow insufficiency in the anterior choroidal artery during aneurysm surgery. *J Neurosurg* 2003; 98: 507–14.
24. Byrne J, Sohn MJ, Molyneux A. Five-year experience in using coil embolization for ruptured intracranial aneurysms: outcomes and incidence of late rebleeding. *J Neurosurg* 1999; 90: 656–63.
25. Sluzewski M, Menovsky T, van Rooij W, et al. Coiling of very large or giant cerebral aneurysms: long-term clinical and serial angiographic results. *AJNR* 2003; 24: 257–62.
26. Hope J, Byrne J, Molyneux A. Factors influencing successful angiographic occlusion of aneurysms treated by coil embolization. *AJNR* 1999; 20: 391–9.
27. Mocco J, Hopkins LN. Comment to Fiorella et al. *Neurosurg* 2009; 64: 217.
28. Hauck E, Wohlfeld B, Welch BG, et al. Clipping of very large or giant unruptured intracranial aneurysms in the anterior circulation: an outcome study. *J Neurosurg* 2008; 109: 1012–8.
29. Gruber A, Dorfer C, Standhardt H, et al. Comparison of intraoperative vascular monitoring technologies during cerebral aneurysm surgery. *Neurosurgery* 2011; 68: 657–73.
30. Drake CG, Peerless SJ, Ferguson GG. Hunterian proximal occlusion for giant aneurysms of the carotid circulation. *J Neurosurg* 1994; 81: 556–65.
31. Dashti R, Langer D, Niemelä M, et al. Comment to R. Sanai et al. The current role of microsurgery for posterior circulation aneurysms: a selective approach in the endovascular era. *Neurosurg* 2008; 62: 1250–1.
32. Eckard D, O'Boynick P, McPherson D, et al. Coil occlusion of the parent artery for treatment of symptomatic peripheral intracranial aneurysms. *AJNR* 2000; 21: 137–42.
33. Aymard A, Gobin Y, Hodes J, et al. Endovascular occlusion of vertebral arteries in the treatment of unclippable vertebrobasilar aneurysms. *J Neurosurg* 1991; 74: 393–8.
34. Bavinszki G, Gruber A, Knosp E, et al. Complementary endovascular and surgical techniques in the management of complex and giant middle cerebral artery aneurysms. In Vorbereitung.
35. Lawton M, Quinones-Hinojosa A, Sanai N, et al. Combined microsurgical and endovascular management of complex intracranial aneurysms. *Neurosurg* 2003; 52: 263–75.
36. Solomon RA. Comment to Lawton et al.: Combined microsurgical and endovascular management of complex intracranial aneurysms. *Neurosurg* 2003; 52: 274.
37. Hanel RA, Spetzler RF. Surgical treatment of complex intracranial aneurysms. *Neurosurg* 2008; 62 (Suppl 3): 1289–99.
38. Nakaji P, Spetzler RF. Comment to L. N. Sekhar et al. Reconstruction options in complex middle cerebral artery aneurysms. *Neurosurg* 2005; 56: 73.

Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Gerhard Bavinszki

1988 Eintritt in die Neurochirurgische Universitätsklinik Wien, 1996 Facharzt für Neurochirurgie mit Zusatzausbildung in endovaskulären Techniken, 2000 Habilitation. 2003 stv. Leiter der Neurochirurgischen Abteilung, St. Pölten. Seit 1998 Leiter der Gefäßambulanz der Neurochirurgischen Univ.-Klinik Wien.

Interessen: Zerebrovaskuläre Erkrankungen, vaskuläre und endovaskuläre Neurochirurgie



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)