

Aus der Fachrichtung 4.13 - Radiologie
Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie
Fachbereich 4 (Klinische Medizin)
Der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. W. Reith

Kann die Behandlung von intrakraniellen arteriovenösen Malformationen (AVM) durch die endovaskulären Verfahren (Embolisation) das Risiko eines neurologischen Defizits, von Kopfschmerzen, Anfällen und die Sterblichkeit durch intrakranielle Blutungen reduzieren?

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2023**

**vorgelegt von: Julio Antonio Viera Ibarra
geb. am: 10.03.1972 in Barquisimeto, Lara, Venezuela.**

Für mein Vater Julio Viera Diaz, meine Mutter Jaqueline Ibarra, meine Frau Cinthya de Viera und meine 3 Töchter: Sabrina, Samantha und Sarah.

INHALTVERZEICHNIS

ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	V
TABELLENVERZEICHNIS	VII
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	VIII
ZUSAMMENFASSUNG	XI
1. EINLEITUNG	26
2. FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG DER ARBEIT	28
3. GRUNDLAGEN	29
3.1 Schlaganfall.....	29
3.1.1 Definition.....	29
3.1.2 Epidemiologie und Relevanz	29
3.1.3 Klassifikation.....	29
3.2 Zerebrale Arteriovenöse Malformationen (AVM).....	30
3.2.1 Definition, Ätiologie.....	31
3.2.2 Epidemiologie.....	33
3.2.3 Diagnostik (Symptomatik, Bildverfahren).....	36
3.2.4 Spetzler-Martin Einteilung.....	41
3.2.5 Therapie.....	42
3.2.6 Embolisation.....	43
3.3 Durale arteriovenöse Fisteln (DAVF).....	48
3.3.1 Definition, Ätiologie.....	48
3.3.2 Epidemiologie.....	48
3.3.3 Diagnostik.....	49
3.3.4 Cognard Einteilung:	50
3.3.5 Therapie.....	51
3.3.6 Embolisation.....	52
3.4 Carotis-Sinus cavernosus-Fisteln (SCF).....	53
3.4.1 Definition, Ätiologie.....	53
3.4.2 Epidemiologie.....	53
3.4.3 Diagnostik (Symptomatik, Bildverfahren).....	53
3.4.4 Barrow Einteilung.....	54
3.4.5 Therapie.....	55
3.4.6 Embolisation.....	56
4. PATIENTEN UND METHODE.....	57
4.1 Patientenkollektiv	57
4.2 Daten und Datenbank.....	59
4.2.1. Daten.....	59
4.2.2. Datenbank	60
4.3. Bildgebung und Therapieentscheidung.....	68

4.3.1. Bildgebung.....	68
4.3.2. Therapie.....	70
4.4. Technik der endovaskulären Therapie und Embolisation-Materialien.	71
4.5. Beurteilung der Okklusionsrate.	75
4.6. Einteilung der Malformationen und ihre Lokalisation.....	76
4.6.1: Beispiele des eigenen Kollektivs nach Spetzler-Martin:	78
4.7. Klinische Prognose.....	91
4.7.1. Modifizierte Rankin Skala.....	91
4.7.2. Barthel-Index.	92
4.7.3. Klinischer Verlauf.	94
4.8. Statistische Methode.	94
5. ERGEBNISSE.....	95
5.1. Deskriptive Datenanalyse.....	95
5.1.1. Verteilung nach der Spetzler-Martin Klassifikation.	95
5.1.2. Anatomische Lokalisation.	96
5.1.3. Blutung und initialen Symptomen.	96
5.1.4. Therapiemodalitäten.	96
5.1.5. Embolisatsmaterial: Histoacryl-Lipiodol-Gemisch & Onyx.....	97
5.1.6. Embolisation-Sitzungen.	98
5.1.7. Erreichte Okklusionsrate.....	98
5.1.8. Komplikationen bei den Therapiemodalitäten.....	99
5.1.9. Art der Anmeldung der Patienten.	100
5.1.10. Mortalität.	100
5.1.11. Nachblutung nach der Behandlung:	101
5.1.12. Angiografische Merkmale der AVM.	101
5.1.13. Posttherapeutisches Rezidiv oder Größenzunahme der AVM im Verlauf.....	102
5.1.14. Erste radiologische diagnostische Modalität für die AVM-Nachweis.....	103
5.2. Explorative Datenanalyse.....	103
5.3. Prädiktive Datenanalyse.....	107
5.3.1. Erster Baum: Outcome-Index, Art von Anmeldung/Initialer Zustand und Behandlung.....	109
5.3.2. Zweiter Baum: Outcome-Index ohne Art von Anmeldung, ohne initialer Zustand, Art von Behandlung und Risiko-Index.	112
5.3.3. Dritter Baum: Outcome-Index und SPG bei Art von Behandlung.	114
5. DISKUSSION.....	115
6. LITERATURVERZEICHNIS.....	120
7. ANHANG.	126
8. DANKSAGUNG.	132
9. CURRICULUM VITAE.	133

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Angioarchitektur einer AVM (104).	32
Abbildung 2: Inzidenz von AVM bei verschiedenen Datenbanken (77).....	35
Abbildung 3: CCT nativ mit dem Nachweis einer atypischen Blutungslokalisierung.	36
Abbildung 4: Schädel-MR, T2-Sequenz: mehrere einzelne Kavernome.	37
Abbildung 5: Subakute kleine ICB links paramedian im Mesencephalon: links CCT nativ; rechts MR (T2*-Sequenz).....	37
Abbildung 6: Darstellung einer AVM rechts parietal bei einer ce-MR: Die T2-Sequenz und T1-Sequenz nativ zeigen ein Gefäßkonvolut als „Flow-void“ Phänomen und die T1-Sequenz mit Gadolinium zeigt die entsprechende anreichende AVM.	38
Abbildung 7: Die MRA zeigt die zuführenden Arterien über mehreren feinen Ästen der ACM und die drainierenden Venen zum Sinus sagittal superior einer AVM.	39
Abbildung 8: Seitliche Aufnahme einer AVM in einer DSA.....	40
Abbildung 9: Schematische Darstellung der Verschlussebenen bei der Embolisation in Abhängigkeit vom Embolisat (51).	45
Abbildung 10: Verschiedene Art von Materialien zum Embolisieren (51).	45
Abbildung 11: Schematischer Aufbau eines für die Embolisation funktionsfähigen Sets aus Schleuse, Führungskatheter, Mikrokatheter und Zubehör (51).	46
Abbildung 12: Eine Flasche von Onyx 18.....	47
Abbildung 13: Cognard-Klassifikation (14).	51
Abbildung 14: Links zeigt eine CTA mi dem Nachweis einer dilatierten Vena ophthalmisch; rechts zeigt eine MR bei TOF mit dem korrespondierenden Befund der CCT (30).....	54
Abbildung 15: Illustration anatomisch-angiographischer Kategorien von SCF. Typ-A-Fisteln sind direkte Shunts zwischen der ACI und dem CS; Fisteln vom Typ B, C und D sind durale Shunts. Typ B sind solche zwischen meningealen Ästen der ACI zum CS; Typ C sind solche zwischen meningealen Ästen der ACE zum CS; Typ D sind diejenigen zwischen meningealen Ästen sowohl der ACI als auch der ACE zum CS (2)	55
Abbildung 16: Verteilung der Patient-Diagnostik des Kollektivs: 1- AVM (100), 2- Aneurysmen Associated mit AVM (62), 3- SCF (105), 4- DAVF (23).....	58
Abbildung 17: Sortierung der Variable Art von Behandlung.	66
Abbildung 18: Kategorien Variable Outcome-Zustand.	67
Abbildung 19: Kategorien Variable Initial_Zustand.....	67
Abbildung 20: Kategorie der Variable Risiko-Index.	68
Abbildung 21: CCT (A), MR in PD- Sequenz (B) und DSA (C) bei einer AVM über die ACP bds versorgt.....	69
Abbildung 22: Histoacryl®.	73
Abbildung 23: Onyx® 18 (https://europe.medtronic.com/xd-en/healthcare-professionals/products/cardiovascular/peripheral-embolization/onyx.html).	73
Abbildung 24: Embolisation mittels Coiling.....	74
Abbildung 25: 2D-Coils (A) und 3D-Coils (B).	74
Abbildung 26: AVM über die Arterie pericallosa rechts versorgt. Messung in 3 Ebenen des Nidus.	75
Abbildung 27: AVM nach der Embolisation. Messung in 3 Ebenen des Nidusrestes.....	75
Abbildung 28: Eloquenten Regionen des Hirnes.	76
Abbildung 29: Zerebrale oberflächige venöse Drainage.	77
Abbildung 30: Zerebrale tiefe venöse Drainage.	77
Abbildung 31: DSA in der AP-Aufnahme mit der Darstellung einer infratentoriellen AVM über die PICA rechts, AICA rechts und A cerebelli superior rechts versorgt.....	78
Abbildung 32: Axiale Schnitte einer kranialen MRT in der FLAIR- Sequenz.....	78
Abbildung 33: DSA AP-Aufnahme in der venösen Phase mit dem Nachweis der Mündung der AVM über den SS rechts.	79
Abbildung 34: AVM über die rechte ACM versorgt (DSA seitliche Aufnahme).....	79

Abbildung 35: Axiale Schnitte einer kranialen MRT in der T2- Sequenz mit Darstellung einer gyral-subkortikal rechts frontal inferior gelegene AVM.	80
Abbildung 36: DSA AP-Aufnahme in der venösen Phase mit dem Nachweis der Mündung der AVM über den SS.	80
Abbildung 37: AVM über die rechte A. cerebri anterior versorgt in einer seitlichen Aufnahme-DSA.	81
Abbildung 38: Axiale Schnitte einer kranialen MRT in der FLAIR- Sequenz mit Darstellung einer eingbluteten tief parenchymalen zwischen beiden Seitenventrikelvorderhörner gelegenen AVM.	81
Abbildung 39: DSA seitliche Aufnahme in der venösen Phase mit dem Nachweis der Mündung der AVM über den Sinus petrosus superior und inferior sowie in der Vena cerebral interna.	82
Abbildung 40: AVM über die rechte ACM versorgt in einer AP-Aufnahme einer DSA.	83
Abbildung 41: Axiale Schnitte einer kranialen MR in der FLAIR- Sequenz mit Darstellung einer sulko-gyral-subkortikalen, frontotemporal gelegenen AVM.	83
Abbildung 42: AP-Aufnahme einer DSA in der venösen Phase mit dem Nachweis der Mündung der AVM über ektatische kortikale Venen im SSS und SS.	84
Abbildung 43: AVM über die rechte A. cerebri posterior versorgt in einer AP-Aufnahme einer DSA.	85
Abbildung 44: Axiale Schnitte einer kranialen MR in den Quelldaten eines TOF mit Darstellung einer AVM im rechten Thalamus dorsal.	85
Abbildung 45: DSA (seitliche Aufnahme) mit dem Nachweis der Mündung dieser AVM über den Sinus rectus und die Vena basalis Rosenthal.	86
Abbildung 46: AVM über die rechte ACP versorgt in einer AP-Aufnahme einer DSA.	86
Abbildung 47: Axiale Schnitte einer kranialen MR (T2- Sequenz) mit Darstellung einer sulko-gyral-subkortikal ventrikular rechts frontoparietal gelegenen AVM.	87
Abbildung 48: DSA (AP-Aufnahme) in der venösen Phase mit dem Nachweis der Mündung dieser AVM über den SSS.	87
Abbildung 49: AVM über die linke ACM versorgt in einer AP-Aufnahme einer DSA.	88
Abbildung 50: Axiale Schnitte einer kranialen MR (T2- Sequenz) mit Darstellung einer sulko-gyral-subkortikal ventrikular links frontal gelegenen AVM.	88
Abbildung 51: DSA seitliche Aufnahme in der venösen Phase mit dem Nachweis der Mündung dieser AVM über den Vena Labbé, SS, SSS und Sinus rectus.	89
Abbildung 52: AVM über die ACM bilateral versorgt in einer AP-Aufnahme einer DSA.	90
Abbildung 53: Axiale Schnitte einer CCT nativ mit Darstellung einer sulko-gyral-subkortikal ventrikularen links frontalen gelegenen teilembolisierten AVM.	90
Abbildung 54: DSA (seitliche Aufnahme) in der venösen Phase mit dem Nachweis der Mündung dieser AVM über die Vena Galeni und den Sinus rectus.	91
Abbildung 55: Verteilung der Patienten nach SMG.	95
Abbildung 56: Art der Behandlung.	97
Abbildung 57: Nutzung vom flüssigen Embolisationsmaterial.	97
Abbildung 58: Embolisation-Sitzungen.	98
Abbildung 59: Art der Anmeldung der Patienten.	100
Abbildung 60: Entscheidungsbaum mit den entsprechenden Knoten.	108
Abbildung 61: Baum mit Art der Anmeldung und Outcome.	109
Abbildung 62: Baum ohne "Art der Anmeldung" und mit Outcome und "Initial_Zustand"	111
Abbildung 63: Baum mit der Beeinfluss der Risikofaktoren über den Outcome und Art von Behandlung.	112
Abbildung 64: Baum mit der Beeinfluss von SMG auf Outcome-Index bei Art von Behandlung.	114

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Statische Verteilung der zerebralen vaskulären Malformationen (4).....	33
Tabelle 2: Verteilung des Kollektivs nach Diagnostik.	59
Tabelle 3: ID und Diagnostik der Patienten.	62
Tabelle 4: Demographie der Patienten.....	62
Tabelle 5: Anamnese mit Symptomen und neurologische Skalen.	63
Tabelle 6: Angiographischen Merkmalen der AVM.	63
Tabelle 7: Behandlungen der AVM und Komplikationen.	64
Tabelle 8: Klinischer Verlauf der AVM-Patienten.	65
Tabelle 9: Risikofaktoren.	66
Tabelle 10: Mikrodrähte.....	71
Tabelle 11: Mikrokatheters	72
Tabelle 12: Modifizierte Rankin Skala (9).....	92
Tabelle 13: Barthel Index (52).	93
Tabelle 14: Verteilung der Patienten nach SM-Grad.....	95
Tabelle 15: Anatomische Lokalisation der AVM.	96
Tabelle 16: Initialen Symptomen.	96
Tabelle 17: Behandlung des AVM-Kollektivs.....	96
Tabelle 18: Flüssige Embolisation.....	97
Tabelle 19: Volle Embolisation nach SMG.	98
Tabelle 20: Neurologische Komplikationen nach der AVM-Embolisation.....	99
Tabelle 21: Neurologische Komplikationen nach der AVM-Operation.	99
Tabelle 22: Mortalität nach der Art der Behandlung.	100
Tabelle 23: Nachblutung nach der Art der Behandlung.....	101
Tabelle 24: Nachblutung nach SMG der AVM.....	101
Tabelle 25: Angiographische Charakteristiken der AVM mit Blutungsrisiko assoziiert.....	101
Tabelle 26: Posttherapeutische Größenzunahme oder Rezidiv der AVM.	102
Tabelle 27: Posttherapeutische Größenzunahme der AVM nach der Art der Therapie.	102
Tabelle 28: Überblick über verschiedene klinische und interventionelle Faktoren und ihre statistische Relevanz bezüglich ihres Einflusses auf dem klinischen Outcome.	104
Tabelle 29: Nachblutung nach Behandlung.....	105
Tabelle 30: Art von Behandlung versus letztes Ranking und Nachblutung.....	105
Tabelle 31: Eingangsvariablen für den Entscheidungsbaum.	107
Tabelle 32: Alle selektierten Variablen der Datenbank.....	131

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Medizinische Abkürzungen

A	Arterie
Aa	Arteriae
AB	A. basilaris
ACE	A. carotis externa
ACI	A. carotis interna
ACM	A. cerebri media
ACoA	A. communicans anterior
ACP	A. cerebri posterior
AV	A. verterbralis
AVM	Zerebrale arteriovenöse Malfomration
A1	A. cerebri anterior
A2	A. pericallosa
AP	Anteroposterior
BI	Barthel-Index
BG	Barrow Grad (Sinus cavernosus Fistel Klassifikation)
CAA	Zerebrale Amyloidangiopathie
Carotis T	Carotisbifurkation
CT	Computertomographie
CCT	Cranielle Computertomographie
ce-MR	Contrast enhanced MR
CG	Cognard Grad (DAVF-Klassifikation)
CS	Cavernous Sinus
CTA	CT-Angiographie
DAVF	Durale AV-Fistel
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
EVT	Endovaskuläre Therapie
FLAIR	Fluid-attenuated inversion recovery
fMRI	Funktionelle MR
GDC	Guglielmi detachable coil
H&H	Hunt und Hess Klassifikation bei SAB
HE	Hounsfield-Einheiten
la	Intraarteriell
ICB	Intrazerebrale Blutung

ICP	Intracranial pressure
KVM	Kranielle vaskuläre Malformation
LP	Lumbale Punktion
MIP	Maximum-intensity-Projektion
mRS	Modifizierte Rankin Skala
MR	Magnetresonanztomographie
MRA	MR-Angiographie
NA	Nidus der AVM
PICA	Posterior inferior cerebellar artery
PCoA	Posterior communicating posterior
mRS	Rankin Skala
SAB	Subarachnoidalblutung
SAR	Subarachnoidalraum
SCA	Superior cerebelli artery (A. cerebelli superior)
SCF	Sinus cavernosus Fistel
SD	Standard Deviation
SG	Stromgebiet
Shunt	Arteriovenöse Kurzschluss
Sig	Signifikant
SMG	Spetzler-Martin Grad (AVM-Klassifikation)
SS	Sinus sigmoideus
SSS	Sinus sagittalis superior
ST	Sinus transversus
T1	Zeitkonstante der Längsrelaxation
T2	Zeitkonstante der Querrelaxation
TOF	Time of flight
2D	zweidimensional
3D	dreidimensional
5F	1 French (F)= 1/3 mm

Sonstige Abkürzungen:

bd	Beide
bds	Beiderseits
bzw	beziehungsweise
ca	Circa
etc	et cetera
et al	et alii
evtl	eventuell
idR	In der Regel
su	siehe unten
uU	Unter Umständen
z.B.	Zum Beispiel
zT	Zum Teil

ZUSAMMENFASSUNG

Zielsetzung

Eines der größten Dilemmata zerebraler arteriovenösen Malformationen (AVM) als eine wichtige Ursache des hämorrhagischen Schlaganfalls in jungen Altersgruppen ist, ob sie präventiv behandelt werden sollten, um Blutungen zu verhindern und die Morbidität und Mortalität zu reduzieren oder im Rahmen einer Notfallmanifestation bei einer intrakraniellen Blutung. Das andere abgeleitete Dilemma ist, welches die effektivste Behandlungsmodalität wäre und welche Rolle die endovaskuläre Embolisation als therapeutische Alternative spielen würde. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die Identifizierung von Faktoren, die die Prognose im Rahmen der Behandlung von den Patienten mit diesen Gefäßläsionen beeinflussen.

Material und Methode

Im Zeitraum vom 1. Oktober 2003 bis zum 15. Juli 2009 wurden prospektiv die klinischen und radiologischen Informationen von 155 intrakraniellen vaskulären Malformationen von 2 Krankenhäuser in einer Datenbank bei dem Software Excel von der Firma Microsoft gesammelt, davon 107 zerebralen AVMs. Diese wurden retrospektiv statistisch analysiert.

Die Altersdurchschnitt der Diagnostik aller Patienten mit einer AVM wird 44 Jahre alt (minimales Alter: 0 Jahr; maximales Alter: 82 Jahren).

57 Patienten (53,3%) waren Männer und 50 (46,7%) waren Frauen.

Die initiale Nidus-Okklusion der AVMs wurde optisch anhand von Angiographie-Bildern nach jeder Therapie beurteilt.

Der initiale und der posttherapeutische endgültige klinische Zustand jedes Patienten wurden mittels der Rankin- und die Barthel-Skala sowie bei der Symptomatologie vor und nach der Therapie evaluiert.

Eine AVM galt als komplett okkludiert, wenn es sich nach einer Intervention der Nidus der Läsion zu 95-100% verschlossen zeigte. Lag der Verschluss unter 95% wurde dies als inkomplette Okklusion gewertet. Als mögliche Einflussfaktoren auf den klinischen Verlauf der Patienten wurden die Angioarchitektur der Läsion, Alter, Geschlecht, Risikofaktoren und klinischer Zustand des Patienten vor die Behandlung, sowie die verwendete Behandlungsmodalität mit einbezogen. Wenn mehr als Eine der folgenden Risikofaktoren gab, zeigte sich einen negativen Einfluss im Outcome der therapierten Patienten: Übergewicht, Arterielle Hypertonie, Diabetes, Herzerkrankungen, Hyperlipoproteinämia, Depression, Allergie, Rauchen, Alkoholabusus, Drogenkonsum, Antibabypille/Subkutan.

Die prospektive Beobachtung (ab dem 01.10.2003) werden bei einigen Patienten bis zum Maximum 4 Jahre durchgeführt (mit einem gemeinsamen Durchschnitt von 0,6 Jahre).

Einige Patienten zum Zeitpunkt des Einschlusses in dieser Studie hatten schon eine vorherige Diagnose und Therapie für eine bekannte AVM und bei Ihnen der retro- und prospektive Verlauf wurde bis zu maximal 25 Jahren retro- und prospektiv beobachtet (Durchschnitt 1,7 Jahre).

Ergebnisse

Die statistische Dataanalyse dieser Studie wird deskriptiv, explorativ und prädiktiv durchgeführt.

1- Deskriptiv würde folgenden Aspekten gesehen:

- Die meisten Patienten des Kollektiven waren nach der Spetzler-Martin Klassifikation Grade II (35,24%) und III (40%) (Zusammen die Gruppen II und III totalisieren 75,24%) und nur 2 % waren Grade V.
- Die meisten AVM sind supratentoriell gelegen (81%), mit Präferenz zuerst des occipitalen Lappens sowie der frontalen und temporalen Lappen.
- Die prinzipielle klinische Manifestation der AVM ist mit 42,58% die intrakranielle Blutung gewesen und als Symptom die Kopfschmerzen (26,45%).
- Die meisten Patienten wurden mittels einer Behandlungsmodalität therapiert und nur 13,7% konservativ behandelt.
- Die meisten Patienten wurden mittels der endovaskulären Behandlung behandelt (43,15%) oder in Kombination mit der Chirurgie (21,23%) und sehr selten mittels allein Chirurgie (8,9%), allein Bestrahlung (4,11%) oder mit den entsprechenden Kombinationen.
- Alle Patienten vom Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden wurden mit Histoacryl-Lipiodol und vom Uniklinikum Saarland mit Onyx embolisiert.
- Die Mehrheit der Patienten haben 1 (65%) oder 2 (22,52%) Embolisation-Sitzungen gebraucht, um behandelt zu werden. Insgesamt 11,71% aller Patienten haben von 3 bis 6 Sitzungen gebraucht.
- 30,6% aller Patienten haben keine Embolisation bekommen. Eine volle Okklusion wurde bei nur 11 (10,2%) aller Patienten erreicht, der Rest (59%) wurden nur partiell embolisiert.
- Die AVM SMG II wurden besser kurativ embolisiert (45,4%).
- 13,55% der endovaskulär behandelten Patienten haben eine neurologische Komplikation erlitten und dazu 5,81% sind mit einem bleibenden neurologischen Defizit assoziiert. Nur 3 Patienten (1,94%) haben eine perinterventionelle Blutung gehabt, eine davon hatte eine AVM nach SM Grad IV. 3,23% der Patienten haben ein temporales neurologisches Defizit gehabt.
- 3,87% der chirurgisch therapierten Patienten hatten eine neurologische Komplikation.

- Die Proportion von bleibendem neurologischem Defizit bei den operierten Patienten (1,29%) war weniger als die embolisierten Patienten (5,81%).
- Mehr als die Hälfte des Kollektivs wurde als elektive geplante Fall übernommen (57,42%) und 42,58% aller Patienten zeigten eine notfallmäßige Manifestation im Rahmen eines hämorrhagischen Schlaganfalles.
- Die Mortalität war 5,6% (6 von 107 Patienten). Alle Patienten hatten eine Art von Blutung (1 SAB, 1 subdurales Hämatom, 3 ICB und 1 intraventrikuläre Blutung). 2 der tödlichen Fälle hatten eine AVM SM Grad II und 4 Patienten eine AVM SM Grad III.
- 23 Patienten (21,5%) haben eine Nachblutung nach der Behandlung bekommen (die Behandlungskombination war mit 13 Fällen der erste in der Liste und als zweite die allein Embolisation).
- Kein Patient mit einer Nachblutung hatte eine AVM SMG I.
- Die meisten Patienten mit einer Nachblutung haben eine AVM nach SMG II und III.
- Folgenden Charakteristiken der AVM-Angioarchitektur sind mit einem schweren klinischen Verlauf sowie mit posttherapeutischen Komplikationen assoziiert: Ektasie der drainierenden Vene, Stenose der drainierenden Vene, intranidale Aneurysmen in der AVM und venöse Aneurysmen. In diesem Sinne wurden die folgenden statistische Daten bekommen:
 - Die AVMs mit einer Ektasie in der drainierenden Vene haben eine Blutung als erste klinische Manifestation in 52% der Fälle.
 - 3 tödliche Fällen haben eine venöse Ektasie gehabt (50% aller tödlichen Fällen).
 - 16 AVMs mit venöser Ektasie haben eine Nachblutung nach der Behandlung bekommen (32%).
 - Die einzelne AVM mit einer venösen Stenose hat eine Blutung als erste Manifestation aber keine Nachblutung nach der Behandlung gehabt.
 - 2 AVM-Patienten mit intranidalen Aneurysmen haben als erste Manifestation eine Blutung gehabt und 2 andere verschiedene Patienten haben eine Nachblutung nach der Behandlung erlebt.
 - 2 AVM-Patienten mit venösen Aneurysmen würden mit einer Blutung als erste Manifestation eingeschlossen, 1 Patient hat eine Nachblutung nach der Behandlung gezeigt und 3 Patienten haben im Verlauf eine Vergrößerung der AVM oder ein Rezidiv erlebt.
- Nach der Behandlung haben insgesamt 18 Patienten (16,8%) im Verlauf eine Vergrößerung der AVM nach einer partiellen Okklusion der AVM oder ein Rezidiv nach einem nachweisbaren kurativen Verschluss erlebt.

- Eine der 15 Fälle mit einer AVM-Vergrößerung ist gestorben und wurde mittels Embolisation behandelt. Dieser Fall hatte eine AVM nach SMG III.
 - Der einzige Fall, welcher 2-malige AVM-Rezidive erlebt hat, war eine Läsion nach SMG III und wurde mittels Embolisation behandelt.
 - Als erste Bildgebung haben 60 Patienten (56%) eine CCT nativ bekommen, davon 46 (77%) im Rahmen einer Intrakraniellen Blutung und danach zur weiteren Abklärung eine DSA.
 - 44 Patienten vom ganzen Kollektiv haben als erste Bildgebung eine MR bekommen, davon 5 mit dem Nachweis einer initialen Blutung (11,4%).
 - 1 Patient wurde in der pränatalen Phase mittels eines intrauterinen Ultraschalles ohne Blutung diagnostiziert.
- 2- Explorativ konnten die folgenden Aussagen überprüft werden:
- Die Art der Behandlung hat keine signifikante statistische Abhängigkeit mit dem klinischen Verlauf bei den asymptomatischen Patienten, d.h., dass die asymptomatischen Patienten sich nicht von einer Art von Behandlung profitiert haben.
 - Die Patienten mit einer initialen Blutung unter endovaskuläre Therapie haben keine Blutungskomplikationen erlebt.
 - Die Embolisation auf die Patienten mit einer initialen Blutung sind positiv beeinflusst, um eine erneute Blutung zu vermeiden.
 - Die symptomatischen Patienten unter Embolisation als einzelne Therapie haben einen gute mRS (0-2) in 78,9% der Patienten, trotzdem hatten 15,8% dieser Patienten eine Nachblutung nach der Therapie erlitten.
 - Die Kombination der Therapiemodalitäten zeigten mehr als die doppelt so viel Nachblutungen nach der Therapie als die alleinige Embolisation (38,7%).
 - Bezüglich der letzten mRS der Patienten, es gibt einen Vorteil in der Gruppe der Embolisation im Vergleich zur Gruppe der Kombination von Therapie, wenn man nur die mRS als „0“ übernehmt, aber wenn man diese Gruppe als gute mRS (0-2) interpretiert, die Kombination von Therapie erreicht eine gute mRS in 77,5% der Fälle und wäre vergleichbar mit der Embolisation (78,9%). Das zeigt, dass die symptomatischen Patienten von einer Art von Behandlung profitieren, und letztendlich die Nachblutung nach der Behandlung, die Embolisation um die Hälfte niedrigere ist als die Kombination mehrerer Therapiemodalitäten.
- 3- Die prädiktiven Datenanalyse liefert folgenden Aussagen:
- Die Notfall-Patienten mit Blutung oder schweren Symptomen profitieren sich von einer Behandlung, während die elektiven Fälle keinen Einfluss der Therapie zeigen.

- Die Patienten mit einem mittleren oder schlechten initialen Zustand profitieren sich von einer Behandlung, während die stabilen Patienten keine positive Einfluss der Therapie zeigen.
- Die Patienten unter Embolisation (ohne Diskrimination des initialen Zustands) am Ende unverändert bleiben oder reduziert die Möglichkeit einer Besserung. Die Probabilität, um ein positiver Einfluss auf das Outcome verbessert sich, wenn man andere Behandlungsmodalitäten kombiniert, insbesondere bei Männern. In der Tat, wenn keine Embolisation in der Behandlung steht, steigen sich die Probabilität von einer Outcome-Verschlechterung, insbesondere wenn der Patient mehr als ein Risikofaktor hat.
- Die Patienten mit einer AVM nach SMG I und II profitieren sich von einer Behandlung.

Diskussion

Die zerebrale AVMs sind eine Art von vaskulärer Erkrankung mit einer signifikanten Bedeutung als Ätiologie eines hämorrhagischen Schlaganfalles in jungen Patienten. 61,1% der Patienten in dieser Studie waren jünger als 50 Jahre alt.

Bis jetzt ist es diskutiert, ob sie wirklich behandelt werden sollen. Man versucht identifizieren die Merkmale der Patienten, die Risikofaktoren, die Angioarchitektur der Läsion und der initiale klinische Zustand des Patienten, um diese Entscheidung rational zu treffen.

Viele Aspekten der AVM bleiben noch unklar, wie zum Beispiel die Ätiologie. Auch ist unklar, welche die besten Therapieoptionen sind.

Es gibt viele Studien und Artikeln über dieses Thema, um dieses Dilemma zu erklären. Es wurden vielen Datenbanken entwickelt, um genau den natürlichen Verlauf der AVM zu beobachten, um die Pathologie besser zu verstehen, wie zum Beispiel: die New York Islands AVM Hemorrhage Study, die Northern Manhattan Stroke Study und die letzte größte randomisierte multizentrische: ARUBA (Anfang: am 4 April 2007 und Stopp: am 15 April 2013).

ARUBA wollte testen, ob die Patienten mit unrupturierten AVMs sich von einer Art von Therapie profitieren. Die Studie wurde aus ethischen Gründen im Jahr 2014 unterbrochen, unter das Argument, dass es schon eindeutig klar war, dass die Patienten mit einer unrupturierter AVM sich nicht von einer aktiven Therapie profitieren und dass die bessere endgültige Option für diese Gruppe von Patienten die konservative Behandlung ist. Das heißt, diese Studie unterstützt nicht die prophylaktische aktive Behandlung der AVMs, um eine Blutung zu vermeiden. Die Patienten in dieser Studie wurden mittels der Embolisation, der Chirurgie, der Bestrahlung oder die Kombination von 2 oder 3 dieser Methoden behandelt. Die Embolisation als individuelle Therapie wurde als erste Option in den meisten Patienten gewählt (43,15%) und als 2. Häufigste Option die Kombination von Embolisation mit der Chirurgie (21,23%).

Eine Proportion von 42,58% der Patienten dieser Studie hatten einer Blutung als initiale Manifestation. Die anderen Patienten hatten keine Blutung aber sind mit initialen Symptomen angekommen: Kopfschmerzen war dominant mit 26,45%, fokales neurologisches Defizit mit 17,42% und epileptische Anfälle bei 6,45% der Fälle. Nur 1,9% der Patienten waren asymptomatisch.

Die Chirurgie wurde tendenziell als die Therapie mit wenigen Komplikationen im Vergleich mit der Embolisation gesehen aber ihren positiven Einfluss als singuläre Therapie auf den Outcome der Patienten ist begrenzt und verbessert sich eindeutig in Kombination mit der Embolisation. Das kurative Ziel der Embolisation als alleinige Therapie zeigt sich eindeutig limitiert und wurde in dieser Studie nur in 10,2% aller Fälle erreicht. Wahrscheinlich profitieren sich die klinisch betroffenen Patienten tendenziell doch von einer Therapie und wenn es sollte, von der Embolisation in Kombination mit der Chirurgie.

Um die Fragestellung dieser Studie zu antworten, ob die Embolisation einen positiven Einfluss über die initiale klinische Situation der Patient mit AVM hat, wurde eine Datenbank elaboriert, mit gezielten orientierenden Variablen, wie Angaben zu Identifikation, Diagnostik, Risikofaktoren, klinischer Zustand der Patienten, insbesondere über die Evolution der initialen Symptome sowie der neurologischen Skala der Patienten (mRS und BI) vor und nach den entsprechenden Behandlungen. Damit wurde einen eigenen Outcome-Index, einen Risikofaktoren-Index und eine Initialer Zustand-Skala produziert und damit verschiedene statistische Korrelationen getestet, im Rahmen einer statistischen explorativen und prädiktiven Analyse.

Diese sind die Befunden, Produkt der statistischen explorativen Analyse der Datenbank:

1. Die Patienten mit einer manifesten Blutung oder mit Symptomen haben tendenziell eine hohe Probabilität, um eine Blutungskomplikation zu bekommen.
2. Die asymptomatischen Patienten profitieren sich nicht von einer Art von Behandlung.

Bei der prädiktiven Bewertung wurden folgenden Befunden bekommen:

- 1- Die Patienten mit einer initialen Blutung oder einem initialen schweren klinischen Zustand, trotzdem mehr Nachblutung als Komplikation im Verlauf zeigen, profitieren sich doch von der Behandlung, weil sie am Ende eine bessere klinische Situation erreichen.
- 2- Die elektiven Fälle als „Patienten mit einem stabilen klinischen Zustand“ zeigen keinen Einfluss der Therapie, weil sie am Ende klinisch unverändert bleiben.
- 3- Die initial klinisch stabilen Patienten nach der Behandlung zeigen keine Veränderung von ihrer initialen Situation.
- 4- Wenn der Patient als initiale Zustand „mittel oder nicht gut“ kommt, er hat eine Zunahme der Probabilität, dass er sich verbessert, von 38,3% auf 50,7%, und das ist ein Argument, um die Behandlung von schwer betroffenen Patienten zu empfehlen.

- 5- Wenn der Patient eine Kombination von Embolisation mit anderen Behandlungen bekommt, reduziert sich die Probabilität, dass er „keine Besserung“ bekommt (von 20,6% auf 11,4%) und steigert sich die Probabilität von „unverändert“ (von 38,3% auf 41%) und „Besserung“ (von 20,6% auf 47,7%), somit zeigt sich ein Benefiz der Behandlung, wenn die Embolisation mit der Chirurgie kombiniert ist.
- 6- Wenn der Patient keine Embolisation bekommt und als Behandlung allein die Bestrahlung oder allein die Chirurgie hat, steigert sich die Probabilität, dass er „keine Besserung“ bekommt (von 20,6% auf 30,3%) und reduziert sich die Probabilität von „unverändert“ (von 38,3% auf 27,3%) mit einer minimalen Steigerung der Besserung (von 41,1% auf 42,4%), und das zeigt, dass die Embolisation einen positiven Einfluss auf die Chirurgie und die Bestrahlung hat.
- 7- Wenn der Patient männlich ist und mittels der Kombination von Embolisation mit anderen Modalitäten behandelt wird, unabhängig einer leichten oder schweren initialen klinischen Situation, verbessern sich noch eindeutiger das Outcome (Steigerung der Besserung von 47,7% auf 65,2%) und reduziert signifikant der Status von „nicht Besserung“ (von 11,4 auf 4,3%), d.h., es gibt einen unklaren protektiven Faktor bei Männern, dass sie besser bei der Behandlung als die Frauen reagieren. Das würde die Indikation der kombinierten Behandlung der AVMs bei Männern unterstützen.
- 8- Wenn der Patient keine Embolisation bekommt, d.h., er entweder chirurgisch behandelt oder bestrahlt wird, wird der Risiko-Index auf den Outcome wie folgt beeinflusst:
 - a. Wenn keine Risikofaktoren vorhanden sind, steigert sich die Probabilität des Outcomes „unverändert“ (von 27,3% auf 66,7%) und reduziert sich die Probabilität von „nicht Besserung“ (von 30,3% auf 11,1%) und auch von „Besserung“ (von 42,4% auf 22,2%), das bedeutet, dass keine Wirkung bei fehlenden Risikofaktoren auf die Prognose des Patienten unter chirurgischer Behandlung oder Bestrahlung gibt.
 - b. Wenn der Patient wenige Risikofaktoren hat, maximal ein Risikofaktor präsent ist, steigert sich die Probabilität des Outcomes „nicht Besserung“ (von 30,3% auf 50%) und reduziert sich die Probabilität von „Besserung“ (von 42,4% auf 33,3%) und auch von „unverändert“ (von 27,3% auf 16,7%), d.h., man hat einen klaren negativen Einfluss der Risikofaktoren in der Prognose der chirurgischen oder bestrahlten Patienten.
 - c. Wenn der Patient mehrere Risikofaktoren hat, mehr als 1, steigert sich die Probabilität des Outcomes „keine Besserung“ (von 30,3% auf 33,3%) und reduziert sich die Probabilität von „unverändert“ (von 27,3% auf 11,1%), das zeigt eine eindeutige negative Wirkung der mehreren Risikofaktoren auf die Prognose der chirurgischen und bestrahlten Patienten.

Diese Information lässt interpretieren, dass die Patienten unter Behandlung mit Embolisation am Ende unverändert bleiben, oder eher schlechter werden. Die Wahrscheinlichkeit, um ein positiver Einfluss auf den Outcome verbessert sich, mit andere Behandlungsmodalitäten, insbesondere bei Männern. In der Tat, wenn keine Embolisation in der Behandlung steht, steigen sich die Wahrscheinlichkeit von einer Outcome-Verschlechterung, insbesondere wenn der Patient mehr als ein Risikofaktor hat, d.h., die Embolisation allein zeigt kein Benefiz in der Prognose der Patienten aber hilft für ein besseres Outcome der Chirurgie und der Bestrahlung.

Nach der Spetzler-Martin Klassifikation zeigt sich auch:

- 1- Bei den Patienten mit einer AVM SMG I oder II die Wahrscheinlichkeit einer Besserung nach einer Behandlung steigert sich von 41,1% auf 47,9% und die Wahrscheinlichkeit von „nicht Besserung“ sinkt von 20,6% auf 14,6% ab. Das unterstützt die Behandlung von die AVMs Grad I und II.
- 2- Bei der Gruppe von SMG III, IV und V zeigt sich keine relevante Einfluss der Therapie. Man kann interpretieren, dass die Patienten mit einer AVM nach SMG I und II von einer Behandlung profitieren.

ABSTRACT

Objective

One of the biggest dilemmas of cerebral arteriovenous malformations (AVM) as a major cause of hemorrhagic stroke in young age groups is whether they should be treated prophylactic to prevent bleeding and reduce morbidity and mortality, or as part of an emergency manifestation in an intracranial hemorrhage. The other derived dilemma is which would be the most effective treatment modality and what role endovascular embolization would play as a therapeutic alternative. Another important aspect is the identification of factors that influence the prognosis in the context of the treatment of patients with these vascular lesions.

Materials and Methods

In the period from 1. October 2003 to 15. July 2009, the clinical and radiological information of 155 intracranial vascular malformations from 2 hospitals were prospectively collected in a database using the software Excel from Microsoft, of which 107 cerebral AVM. These were statistically analyzed retrospectively.

The average age of diagnosis of all patients with AVM is 44 years old (minimum age: 0 years; maximum age: 82 years).

57 patients (53.3%) were men and 50 (46.7%) were women.

The initial Nidus occlusion of the AVMs was optically assessed based on angiography images after each therapy.

The initial and post-therapeutic final clinical condition of each patient were evaluated using the Rankin and Barthel scales as well as symptomatology before and after therapy.

An AVM was considered completely occluded if it was 95-100% closed after an intervention. If the shutter was below 95%, this was considered an incomplete occlusion. As possible factors influencing the clinical course of the patients were considered: the angioarchitecture of the lesion, age, gender, risk factors and clinical condition of the patient before treatment, as well as the treatment modality used. If there was more than one of the following risk factors, there was a negative influence on the outcome of the treated patients: obesity, arterial hypertension, diabetes, heart disease, hyperlipoproteinemia, depression, allergy, smoking, alcohol abuse, drug use, anticonception pill.

Prospective observation (from 01.10.2003) is carried out in some patients up to a maximum of 4 years (with a common average of 0.6 years).

Some patients at the time of inclusion in this study had already a prior diagnosis and therapy for a known AVM and in them the course was observed retro- and prospectively up to a maximum of 25 years (average 1.7 years).

Results

The statistical data analysis of this study is carried out descriptively, exploratively, and predictively.

- 1- Descriptively, the following aspects would be seen:
 - Most patients in the collective were Grade II (35.24%) and III (40%) according to the Spetzler-Martin classification (together groups II and III totalize 75.24%) and only 2% were grade V.
 - The most AVMs were supratentorial (81%), with preference first of the occipital lobes and the frontal and temporal lobes.
 - The principal clinical manifestation of AVM was intracranial hemorrhage (42.58%) and headache as a symptom (26.45%).
 - Most patients were treated using a treatment modality and only 13.7% were treated conservatively.
 - Most patients were treated with endovascular treatment (43.15%) or in combination with surgery (21.23%) and very rarely with surgery alone (8.9%), radiation alone (4.11%) or combinations thereof.
 - All patients from the University Hospital Carl Gustav Carus Dresden were embolized with Histoacryl lipiodol and from the University Hospital Saarland with Onyx.
 - The most patients needed 1 (65%) or 2 (22.52%) embolization sessions to be treated. A total of 11.71% of all patients needed from 3 to 6 sessions.
 - 30.6% of all patients did not receive embolization. Full occlusion was achieved in only 11 (10.2%) of all patients, the remainder (59%) were only partially embolized.
 - The AVM SMG II were better curatively embolized (45.4%).
 - 13.55% of endovascularly treated patients have suffered a neurological complication and 5.81% are associated with a permanent neurological deficit. Only 3 patients (1.94%) had periinterventional bleeding, one of whom had SM grade IV AVM. 3.23% of patients had a temporal neurological deficit.
 - 3.87% of patients treated surgically had a neurological complication.
 - The proportion of persistent neurological deficit in the operated patients (1.29%) was less than the embolized patients (5.81%).
 - More than half of the group was adopted as an elective planned case (57.42%) and 42.58% of all patients showed an emergency manifestation, for example in the context of hemorrhagic stroke.
 - Mortality was 5.6% (6 out of 107 patients). All patients had some type of bleeding (1 SAB, 1 subdural hematoma, 3 ICB and 1 intraventricular hemorrhage). 2 of the fatal cases had AVM SM grade II and 4 patients had AVM SM grade III.

- 23 patients (21.5%) have received post-treatment bleeding (the treatment combination was the first in the list with 13 cases and the second is embolization alone).
 - No patient with secondary bleeding had AVM SMG I.
 - Most patients with secondary bleeding have AVM according to SMG II and III.
 - The following characteristics of AVM-angioarchitecture are associated with severe clinical course as well as with post therapeutic complications: ectasia of the draining vein, stenosis of the draining vein, intranidal aneurysms in the AVM and venous aneurysms. In this sense, the following statistical data were obtained:
 - o The AVMs with ectasia in the draining vein have bleeding as the first clinical manifestation in 52% of cases.
 - o 3 fatal cases have had venous ectasia (50% of all fatal cases).
 - o 16 AVMs with venous ectasia developed post-treatment bleeding (32%).
 - o The single AVM with venous stenosis has had bleeding as the first manifestation but no post-treatment bleeding.
 - o 2 AVM patients with intranidal aneurysms have experienced bleeding as a first manifestation and 2 other different patients have experienced post-treatment bleeding.
 - o 2 AVM patients with venous aneurysms would be included with bleeding as the first manifestation, 1 patient showed post-treatment bleeding and 3 patients experienced enlargement of AVM or recurrence over time.
 - After treatment, a total of 18 patients (16.8%) experienced an enlargement of the AVM after a partial occlusion of the AVM or a recurrence after a curative occlusion.
 - One of the 15 cases with AVM enlargement died and was treated by embolization. This case had an AVM according to SMG III.
 - The only case that experienced 2 AVM recurrences was a lesion SMG III and was treated by embolization.
 - As a first imaging, 60 patients (56%) received CCT natively, of which 46 (77%) received intracranial hemorrhage and then DSA for further clarification.
 - 44 patients from the whole group received MRI as the first imaging, 5 of them with evidence of initial bleeding (11.4%).
 - 1 patient was diagnosed in the prenatal period by means of intrauterine ultrasound without bleeding.
- 2- Exploratively were able to verify the following statements:
- The type of treatment does not have a significant statistical dependence with the clinical course in the asymptomatic patients, i.e., that the asymptomatic patients have not benefited from any type of treatment.

- The patients with initial bleeding on endovascular therapy have not experienced any bleeding complications.
 - Embolization on patients with initial bleeding is positively influenced to avoid re-bleeding.
 - The symptomatic patients receiving embolization as a single therapy have a good mRS (0-2) in 78.9% of patients, yet 15.8% of these patients had suffered post-therapy bleeding.
 - The combination of therapy modalities showed more than twice as much postoperative bleeding as embolization alone (38.7%).
 - Regarding the last mRS of patients, there is an advantage in the group of embolization compared to the group of combining therapy, if one takes only the mRS as "0", but if one interprets this group as a good mRS (0-2), the combination of therapy achieves a good mRS in 77.5% of cases and would be comparable to embolization (78.9%). This shows that symptomatic patients benefit from some type of treatment, and ultimately post-treatment bleeding is half lower by embolization than combining several treatment modalities.
- 3- Predictive data analysis provides the following statements:
- The emergency patients with bleeding or severe symptoms benefit from treatment, while the elective cases show no effect of therapy.
 - The patients with a medium or poor initial condition benefit from treatment, while the stable patients do not show a positive influence of the therapy.
 - The patients on embolization (without discrimination of the initial state) remain unchanged at the end or reduce the possibility of improvement. Probability to have a positive impact on outcome improves when other treatment modalities are combined, especially in men. In fact, if there is no embolization in treatment, probability increases from outcome worsening, especially if the patient has more than one risk factor.
 - The patients with AVM according to SMG I and II benefit from treatment.

Discussion

The cerebral AVMs are a type of vascular disease with significance as an etiology of hemorrhagic stroke in young patients. 61.1% of patients in this study were younger than 50 years old.

So far, it has been debated whether it should really be treated. This study tries to identify the characteristics of the patients, the risk factors, the angioarchitecture of the lesion and the initial clinical condition of the patient to make this decision rationally.

Many aspects of AVM remain unclear, such as its etiology. It is also unclear which are the best treatment options.

There are many studies and articles on this topic to explain this dilemma. Many databases have been developed to closely observe the natural course of AVM to better understand pathology, such as: the New York Islands AVM Hemorrhage Study, the Northern Manhattan Stroke Study and the latest largest randomised multicentre Study: ARUBA (start: 4 April 2007 and stop 15 April 2013).

ARUBA wanted to demonstrate whether patients with unruptured AVMs would benefit from some type of therapy. The study was halted for ethical reasons in 2014, arguing that it was already clear that patients with unruptured AVM would not benefit from active therapy and that the better final option for this group of patients was conservative treatment. That is, this study does not support the prophylactic active treatment of the AVMs to avoid bleeding.

Patients in this study were treated by means of embolization, surgery, radiation, or a combination of 2 or 3 methods. Embolization as an individual therapy was chosen as the first option in most patients (43.15%) and as the 2nd option the combination of embolization with surgery (21.23%).

A proportion of 42.58% of the patients in this study had bleeding as an initial manifestation and the other had no bleeding but arrived with initial symptoms: headache was dominant with 26.45%, focal neurological deficit with 17.42% and epileptic seizures with 6.45% of cases. Only 1.9% of patients were asymptomatic.

Surgery has tended to be seen as a therapy with few complications compared to embolization, but its positive impact as a singular therapy on patient outcome is limited and clearly improves in combination with embolization. The curative goal of embolization as the sole therapy is clearly limited and was only achieved in 10.2% of all cases in this study. Clinically affected patients probably tend to benefit from therapy and, if so, from embolization in combination with surgery.

To answer the question of this study, whether embolization has a positive influence on the initial clinical situation of the patient with AVM, a database was elaborated with targeted indicative variables, such as information on identification, diagnosis, risk factors, clinical condition of the patients, on the evolution of the initial symptoms and the neurological scale of the patients (mRS and BI) before and after the corresponding treatments. Thus, a separate outcome-index, risk-factor-index and initial-state-scale was produced, and thus various statistical correlations were tested within the framework of a statistical exploratory and predictive analysis.

These are the findings, product of the statistics exploratory analysis of the database:

1. The patients with a manifest bleeding or with symptoms tend to have a high probability to get a bleeding complication.
2. The asymptomatic patients do not benefit from any type of treatment.

In the predictive assessment, the following findings were obtained:

1. The patients with an initial bleeding or an initial severe clinical condition, although show more postoperative bleeding as a complication in the course, benefit from the treatment because they achieve a better clinical situation in the end.
2. The elective cases as "patients with a stable clinical condition" show no influence of therapy because they remain clinically unchanged in the end.
3. The initially clinically stable patients after treatment show no change from their initial situation.
4. If the patient comes as an initial condition "medium or not well", he has an increase in probability that he improves, from 38.3% to 50.7%, and this is an argument to recommend the treatment of severely affected patients.
5. If the patient receives a combination of embolization with other treatments, the probability of getting "no improvement" is reduced (from 20.6% to 11.4%) and the probability increases from "unchanged" (from 38.3% to 41%) and "improvement" (from 20.6% to 47.7%), thus a benefit of the treatment is shown when embolization is combined with surgery.
6. If the patient does not receive embolization and has only radiation or surgery alone as treatment, the probability increases that he gets "no improvement" (from 20.6% to 30.3%) and the probability decreases from "unchanged" (from 38.3% to 27.3%) with a minimal increase in improvement (from 41.1% to 42.4%), and this shows that embolization has a positive impact on surgery and radiation.
7. If the patient is male and is treated by combining embolization with other modalities, regardless of a mild or severe initial clinical situation, the outcome improves even more clearly (increase in improvement from 47.7% to 65.2%) and significantly reduces the status of "not improvement" (from 11.4 to 4.3%), i.e., there is an unclear protective factor in men, that they respond better to treatment than the women. This would support the indication of combined treatment of AVMs in men.
8. If the patient does not receive embolization, i.e., he is either treated surgically or irradiated, the risk-index on the outcome is influenced as follows:
 - a. If there are no risk factors, the probability of the outcome increases "unchanged" (from 27.3% to 66.7%) and the probability decreases from "no improvement" (from 30.3% to 11.1%) and from "improvement" (from 42.4% to 22.2%), which

means that in the absence of risk factors, there is no effect on the prognosis of the patient under surgical treatment or radiation.

- b. If the patient has few risk factors, at most one risk factor is present, the probability of the outcome "not improvement" increases (from 30.3% to 50%) and the probability decreases from "improvement" (from 42.4% to 33.3%) and from "unchanged" (from 27.3% to 16.7%), i.e., there is a clear negative influence of risk factors in the prognosis of surgical or irradiated patients.
- c. If the patient has several risk factors, more than 1, the probability of the outcome "no improvement" increases (from 30.3% to 33.3%) and the probability decreases from "unchanged" (from 27.3% to 11.1%), which shows a clear negative effect of the several risk factors on the prognosis of surgical and irradiated patients.

This information suggests that patients treated with embolization generally end up unchanged or tend to get worse. Probability to have a positive impact on outcome improves, with other treatment modalities, especially in men. In fact, if there is no embolization in the treatment, probability increases from outcome worsening, especially if the patient has more than one risk factor, i.e., embolization alone does not show benefit in the prognosis of the patients but helps for a better outcome of surgery and radiation.

The Spetzler-Martin classification also shows:

1. In patients with AVM-SMG, I or II, the probability of improvement after treatment increases from 41.1% to 47.9%. This supports the treatment of AVMs grade I and II.
2. In the group of AVM-SMG III, IV and V there is no relevant influence of the therapy.

It can be interpreted that patients with AVM according to SMG I and II benefit from treatment.

1. EINLEITUNG.

Der Begriff „zerebrale Angiom“ oder „zerebrale arteriovenöse Malformation“ (AVM) und das assoziierte Hirnblutungsrisiko für dessen Träger, ist sicherlich in der Bevölkerung eindeutig weniger geläufig als andere intrakranielle Erkrankungen, wie die Tumoren, andere zerebralen vaskulären Läsionen oder die Durchblutungsstörungen.

Diese seltenen Läsionen gehören zur großen Familie der zerebralen Gefäßmissbildungen, von denen die am häufigsten bekannten und prominentesten Aneurysmata sind. Auch im allgemeinen medizinischen Bereich bleibt das Wissen über die AVM recht oberflächlich und steht oft in direktem Zusammenhang mit einer Ursache signifikanter neurologischen Störungen wie Cephalgie und Epilepsie.

Auf der Ebene der medizinischen Fachgebiete, die direkt mit dieser Krankheit wie die Neurologie, die Neurochirurgie und die Neuroradiologie verbunden sind, gibt es auch erhebliche Diskrepanzen in Bezug auf die natürliche Evolution der Krankheit, ihre Ätiologie, ihr potenzielles Blutungsrisiko und, was noch wichtiger ist, im Hinblick auf die ideale therapeutische Modalität, wenn eine Behandlung gerechtfertigt ist (15).

Wenn man die Wörter "cerebral AVM" in der Suchmaschine der wissenschaftlichen Seite der internationalen Publikationen „Pubmed“ am 27.12.2020 eingeben hat, erhielt man insgesamt 3580 Ergebnisse, und wenn das Wort "Therapy" dazu geschrieben wurde, haben wir 2410 Ergebnisse. Dieses Thema zeigt widersprüchlich aller Publikationen, in Bezug auf die beste Behandlung und die Liste der Ergebnisse wird jährlich mit einer wachsenden Zahl neuer Veröffentlichungen in dieser Hinsicht aktualisiert. Wenn wir diese gleiche Suche heute 18.06.2022 wieder realisieren mit den Wörtern „cerebral AVM“, bekommen wir nun 4881 Ergebnisse und davon 3094 bezüglich Behandlung. Diese Dissertation soll zu einer breiten Diskussion neue Ergebnisse beitragen, die die Entscheidung über die Behandlung von AVMs besser objektivieren könnten.

Trotz des allgemein geringen Bekanntheitsgrades haben diesen Gefäß-Veränderungen jedoch einen beträchtlichen Stellenwert, insbesondere im Hinblick auf deren Häufigkeit. AVMs im Gehirn machen ca.1 bis 2% aller Schlaganfälle, 3% der Schlaganfälle bei jungen Erwachsenen und 9 Prozent der Subarachnoidalblutungen aus (1, 58).

Einerseits stammen die Daten aus Autopsie-Studien, andererseits von angiographischen untersuchten Patienten, bei welchen bereits eine Symptomatik bestand.

Die bedeutendste Komplikation dieser pathologischen Gefäßmißbildungen liegt in einer potenziellen Ruptur und damit einer Blutung, welche eine schnelle Intervention erfordert und mit einer hohen Morbidität und Letalität einhergeht (24).

Betrachtet man den Anteil der überlebenden Betroffenen, bleiben bei mehr als der Hälfte größere neurologische Defizite, verursacht durch die initiale Blutung. Als Ursache der Blutung konnte man eine AVM annehmen, insbesondere bei jungen Patienten (20-40 Jahre alt).

Die hohe Morbidität und Mortalität nach einer Blutung erforderten eine rasche und adäquate Therapie. Hierbei gilt es vor allem, die AVM dauerhaft aus dem Blutkreislauf auszuschalten bzw. eine weitere Blutzirkulation innerhalb des Nidus zu unterbinden, um eine letale Rezidiv-Blutung zu vermeiden.

Bis vor kurzem noch galt die chirurgische Intervention (Mikrochirurgie) als Goldstandard bei der Therapie. Die neueren Methoden der endovaskulären Verschlusses mittels flüssigen Embolisation ist mittlerweile - durch Weiterentwicklungen innerhalb der interventionellen Neuro-radiologie - zu einer gleichberechtigten oder komplementäre Therapieform geworden, ebenso wie die Bestrahlungstherapie oder die Kombination von alle drei Verfahren.

Die bisher erzielten Behandlungserfolge sind sehr polemisch. Aktuelle Studien (ARUBA) demonstrieren, dass die meisten Patienten, wenn sie keine Blutung erlebt haben, am besten von konservativen Maßnahmen profitieren, während andere Publikationen zeigen, dass die endovaskuläre Therapie allein oder in Kombination mit der Chirurgie oder die Bestrahlung bei bestimmten Arten von Läsionen nach der Spitzler-Martin Klassifikation das Outcomes der Patienten positiv beeinflussen (15, 80). Ein häufig diskutiertes Problem neuroradiologisch versorgter AVMs ist die Gefahr eine nur partielle Okklusion zu erreichen oder eine Rekanalisierung, mit der Möglichkeit einer erneuten Blutung (21, 42, 57, 58, 83).

Zum heutigen Zeitpunkt sollte bei der Wahl der Therapieoption intrakranieller AVM eine multidisziplinäre Entscheidung zwischen dem endovaskulären Team, der Strahlentherapie, der Neurologie, sowie der Neurochirurgie getroffen werden.

2. FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG DER ARBEIT.

Kann die Behandlung von intrakraniellen arteriovenösen Malformationen (AVM) durch die endovaskulären Verfahren (Embolisation) das Risiko eines neurologischen Defizits, von Kopfschmerzen, Krampfanfällen und die Sterblichkeit durch intrakranielle Blutungen reduzieren?

3. GRUNDLAGEN.

3.1 Schlaganfall

3.1.1 Definition

Ein Schlaganfall ist die Funktionsstörung des Gehirns mit akut auftretender fokal neurologischer Symptomatik, z. B. halbseitige Lähmung, Sehstörung oder Sprachstörung.

Nach der "World Health Organization" (WHO) ist ein Schlaganfall definiert als: "rapidly developing clinical symptoms and/or signs of focal, and at times global, loss of cerebral function, with symptoms lasting more than 24 hours or leading to death, with no apparent cause other than that of vascular origin" (48).

3.1.2 Epidemiologie und Relevanz

Heute ist der Schlaganfall die häufigste Ursache dauerhafter Behinderung, die zweithäufigste Ursache von Demenz, in Industrieländern die teuerste Krankheit überhaupt und die zweithäufigste Todesursache (26, 46, 68, 69).

In Deutschland ist er nach den koronaren und onkologischen Erkrankungen auf dem Platz 3 der Ursachen für einen krankheitsbedingten Tod.

Aufgrund der Häufigkeit stellen die Kosten für Akutbehandlung, Rehabilitation und Folgekosten für die Therapie bedeutsame Ausgaben im Gesundheitswesen dar (5, 36, 48, 94, 96, 98).

3.1.3 Klassifikation

Die Schlaganfälle sind nach ihrer Ätiologie in 2 Gruppen differenziert:

1. Ischämisch: 85 % aller Schlaganfälle. Es handelt sich um dem schlagartigen thrombotischen oder embolischen Abbruch- oder Minderung der Durchblutung einer Hirnregion bei dem kompletten oder partiellen Verschluss eines zuführenden versorgenden arteriellen Hirngefäßes.
2. Hämorrhagisch: 15 % aller Schlaganfälle.

Von der 2 große Arten, ischämisch und hämorrhagisch, sind die ischämischen Schlaganfälle die häufigsten. Die Inzidenz flüchtiger *Durchblutungsstörungen* beträgt in Deutschland ca. 50/100000 Einwohner pro Jahr, für *ischämische Schlaganfälle* liegt sie bei 160-240/100000 Einwohnern (98).

Die Inzidenz des *ischämischen Schlaganfalles* nimmt mit steigendem Lebensalter zu.

Fast die Hälfte der Schlaganfallpatienten sind über 70 Jahre alt. Männer sind in fast allen Altersstufen etwa 30 % häufiger betroffen, nur in der Altersgruppe über 85 Jahre erkranken und sterben mehr Frauen am Schlaganfall und seinen Folgen.

Spontane intrazerebrale Blutungen (ICB) machen einen Anteil von 9 bis 27% aller Hirnblutungen aus. Das Risiko einer spontanen ICB verdoppelt sich mit jeder Lebensdekade. Das Durchschnittsalter für eine spontane ICB liegt bei 65 Jahren, für ICB traumatischer Genese bei 51 Jahren. Männer sind häufiger betroffen (101).

Sowohl hypertone (50-60%) als auch zerebralen Amyloidangiopathie (CAA) assoziierte (30%) intrazerebrale Blutungen werden zu den **primären Blutungen** gezählt, die etwa 80-85% aller ICBs ausmachen (28). Bei Patienten mit einem chronischen arteriellen Hypertonus finden sich Blutungen besonders häufig in den Stammganglien, im Thalamus und infratentoriell (als "typische Blutungen" bezeichnet). Bei Patienten mit einer CAA, die mit zunehmendem Alter gehäuft auftritt, sind die meisten Blutungen lobär lokalisiert.

Die **sekundären Blutungen** stellen etwa 15-20% aller ICBs. Typische Ursachen sind orale Antikoaganzien (4- 20%), Tumoren (5%), vaskuläre Malformationen (1-2%) und andere seltenere Ursachen (< 1%, u. a. Sinusvenenthrombose, zerebrale Vaskulitis, Drogen, Eklampsie) (10, 12, 18, 49, 61, 89).

Von den intrakraniellen vaskulären Malformationen, spielen die rupturierte Aneurysmen die größte Rolle als Ursache einer spontanen intrakraniellen Blutung (die meisten sind subarachnoidale Blutungen). Die AVM verursachen seltener einen hämorrhagischen Schlaganfall und sie treten am ehesten in jungen Patienten auf, daher die Bedeutung dieser Erkrankung (die meisten sind intraparenchymale/lobäre Blutungen) (97).

Gehirnblutungen weisen die höchste Morbidität und Mortalität aller Schlaganfall-Subtypen auf. Intrazerebrale Blutungen (ICB) und Subarachnoidalblutungen (SAB) machen etwa 15% bzw. 5% aller Schlaganfälle aus. Die 30-Tage-Sterblichkeitsrate liegt zwischen 35% und 52%, wobei nur 20% der Überlebenden nach 6 Monaten eine vollständige funktionelle Erholung erreichen. Ungefähr die Hälfte dieser Mortalität tritt innerhalb der ersten 24 Stunden auf, was die entscheidende Bedeutung einer frühzeitigen und wirksamen Behandlung in der Notaufnahme unterstreicht.

Etwa 45% der spontanen ICB und 25% der aneurysmatischen SAB erstrecken sich im Ventrikelsystem. Bei Patienten mit ICB und intraventrikulärer Blutung (IVB) steigert sich die Mortalität bei 50% bis 80%. Patienten mit IVB haben doppelt so häufig schlechte Ergebnisse (ein modifizierter Rankin-Score von 4–6 bei Entlassung aus dem Krankenhaus) und sterben fast dreimal häufiger als ihr Kollektiv ohne IVB (9) (34).

3.2 Zerebrale Arteriovenöse Malformationen (AVM).

Die kraniale vaskuläre Malformationen (KVM), als ätiologische Ursache eines sekundären hämorrhagischen Schlaganfalls, könnten man in 2 große Gruppen differenziert werden (4):

1. **Kranielle vaskuläre Malformationen (KVM) ohne arteriovenöses Shunt:**

- 1.1. Aneurysmen (die häufigsten vaskulären Läsionen und mit SAB assoziiert).
- 1.2. Kavernome (als reine venöse Malformation).
- 1.3. Kapilläre Teleangiektasie.

2. **KVM mit arteriovenösem Shunt:**

- 2.1. Zerebrale *arteriovenöse Malformation* (AVM) (mit ICB assoziiert).
- 2.2. Durale AV-Fistel (DAVF).
- 2.3. Sinus cavernosus Fistel (SCF).

Wegen ihrer Morbidität und Mortalität sind die AVM und DAVF von besonders therapeutischer Relevanz anzusehen. Beide vaskuläre Malformationen sind grundsätzlich dysplastische arteriovenöse Verbindungen und deshalb durch ähnliche Techniken zu therapieren (Zum Beispiel durch die endovaskuläre Embolisation).

Die AVM (60% aller KVM mit AV-Shunt) sind als angeborenen Läsionen anzusehen mit einer überwiegenden Beteiligung von intrakraniellen Arterien, während die DAVF und SCF als erworbene Läsionen (z.B. nach Trauma, nach venöser Thrombose) anzusehen sind mit Beteiligung von extrakraniellen Arterien.

In den letzten vier Jahrzehnten hat die Bildgebung zur Erkennung von arteriovenösen Fehlbildungen des Gehirns beigetragen, und der Anteil, bei dem eine asymptomatische AVM diagnostiziert wurde, hat sich fast verdoppelt.

In einer früheren retrospektiven Serie wurde eine jährliche Brutto-Ruptur-Rate von 4% für arteriovenöse Fehlbildungen des Gehirns geschätzt (37). Dieses Risiko wurde jedoch aus kombinierten Ergebnissen abgeleitet, einschließlich solcher, die bereits bluteten. Neuere prospektive Studien (20, 38) berichten von Blutungsraten von nur 1% pro Jahr für diejenigen, die als inzidentelle wurden. Darüber hinaus sind die ersten Blutungssyndrome häufig mild, wobei Blutungen häufig hauptsächlich auf die arteriovenöse Fehlbildung des Gehirns beschränkt sind (6, 40).

In den letzten Jahren wurde diskutiert, ob die präventive Eradikation von Läsionen einen klinischen Nutzen für Patienten bietet, bei denen eine inzidentelle arteriovenöse Fehlbildung des Gehirns diagnostiziert wurde.

3.2.1 Definition, Ätiologie.

Unter zerebralen arteriovenösen Malformationen (AVM) versteht man eine Art von kranialer vaskulärer Malformation (KVM), die mit einem fokalen arteriovenösen Kurzschluss (Shunt) bei

fehlendem Kapillarbett einhergehen (11, 97). Diese Gefäß-Fehlbildungen wurden früher wegen ihrer makroskopischen Ähnlichkeit mit Tumoren als Gefäß-Tumoren oder Angiom bezeichnet, weist jedoch keine Tumormerkmalen auf, weshalb auf diese Bezeichnung verzichtet werden sollte (22). Wenn sie unbehandelt bleiben, haben sie ein lebenslanges kumulatives Risiko für hämorrhagischen Schlaganfall und Tod insbesondere bei jungen Patienten (bis zum vierzigsten Lebensjahr) (103).

Die AVM können oberflächlich (sulcal) oder tief im Hirnparenchym lokalisiert sein und häufig liegen gemischte Formen vor. Sie bestehen aus:

1. Zuführenden Gefäßen (Feeder), die einerseits in der Malformation enden können (Terminalfeeder) oder als „in Passage-Feeder“ auf dem Niveau der Malformation an deren Versorgung beteiligt sind, jedoch peripher zusätzlich hirnnutritive Funktion tragen („steal Phänomenon“), die für die endovaskuläre und operative Behandlung von großer Bedeutung sind (75, 85, 93).
2. Nidus (NA), aus dysplastischen Gefäßen ausgebildet.
3. Drainierenden Venen (Abbildung 1).

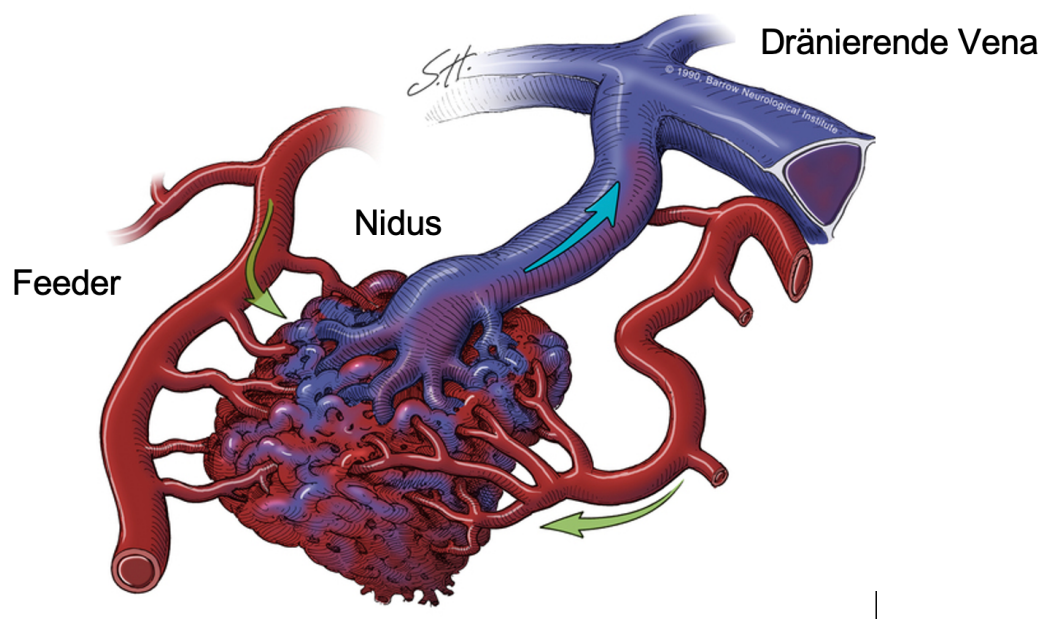


Abbildung 1: Angioarchitektur einer AVM (104).

Die AVM werden im Allgemeinen als angeborene Läsionen angesehen. Man vermutet, dass die Störungen in der embryonalen Morphogenese des Kreislaufes auftreten, mit einem Defekt oder einer Fehlfunktion des embryonalen Reifungsprozesses der Kapillaren mit der konsequenten Bildung oder Persistenz eines arteriovenösen Shunts (41, 85). Jedoch gibt es auch zunehmender Nachweis, dass die Mehrheit der AVM, mit der Ausnahme der aneurysmatischen Malformation der Vena Galeni, postnatal entwickelt sind und repräsentieren eine

komplexe endotheliale Zellendysfunktion, welche durch noch unbekannte Faktoren ausgelöst sind.

Zugunsten dieser Hypothese sind die letzten immuno-histochemische durchgeführten Studien über chirurgische Probeentnahme von AVM in menschlichem Gehirn mit dem Nachweis der unterdrückten Gene der Preproendothelin-1. Die Repression dieses Genes ist ein intrinsischer Phänotyp der endothelialen Zellen der AVM und ist nicht mit Faktoren in der Mikroumwelt der AVM assoziiert. Noch zusätzlich, andere neue Studien haben demonstriert, die Expression von vaskulärem endotheliale Wachstumfaktor überwiegend in der subendothelialen Schicht und in perivaskuläre Raum der bildenden Gefäße der AVM (65).

3.2.2 Epidemiologie.

Es besteht verschiedene Arten zerebraler Gefäßmissbildungen: arteriovenöse Malformation (AVM), durale AV-Fistel, Kavernome und Teleangiectasien.

	General autopsy series (n = 45464)	Autopsy series for cerebral hemorrhage (n = 1529)
Cerebral vascular malformations	6%	7%
Arteriovenous malformations	0.15%	3% (× 20)
Cavernomas	0.05%	0.5% (× 10)
Venous angiomas	0.25%	0.8% (× 3)
Telangiectasias	0.15%	2.7% (× 18)

From Jellinger 1986.

Tabelle 1: Statische Verteilung der zerebralen vaskulären Malformationen (4).

Unter den intrakraniellen Gefäßmißbildungen stellen die AVM eine Erkrankung dar, die meist im dritten bis fünften Lebensjahrzehnt symptomatisch wird, wobei das Hauptsymptom die intrakranielle Blutung ist, sie treten bei Männern und Frauen gleich häufig auf (Tabelle 1) (4).

Die Inzidenz der AVM wird auf bis zu 0.8 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner/Jahr in der Bundesrepublik Deutschland (BRD) geschätzt. In der BRD sind ca. 90.000 Menschen von einer AVM betroffen (0,001% der Bevölkerung) (97,103).

Die Inzidenz eines permanenten neurologischen Defizits durch eine AVM beträgt 1–3%/Jahr und 10–30%/Blutungsereignis. Die Statistikdaten lasten vermuten, dass nach einer Blutung die Läsion destabilisiert erscheint und empfänglich für erneute Blutungen ist (21, 35, 78).

Die Blutungsinzidenz bei AVM beträgt 2-3% pro Jahr. Dieses Risiko verdoppelt sich in den ersten Wochen nach einer ersten Blutung und wird geringer im ersten Jahr. Anschließend nimmt das Blutungsrisiko wieder auf ca. 3% pro Jahr ab. Die jährliche Blutungsrate beträgt ca. 0,9%.

Die Assoziation von kombinierten Risikofaktoren erhöhen die jährliche Blutungsrate auf 34,4 %:

1. Stattgehabte Blutung aus der AVM.
2. Tiefe Lage
3. Tiefe venöse Mündung der AVM.

Daher gibt es wenig Diskussion über die Behandlungsindikation einer rupturierten AVM (30, 47, 90).

Nach einem Zeitraum von 20 Jahren liegt das Rezidivrisiko einer Blutung bei 50%. Die Letalität jeder AVM-Blutung beträgt 10-15% und die Todesinzidenz bedingt mit einer AVM beträgt 1 % pro Jahr (99).

10-20% der AVM werden von Aneurysmata begleitet. Diese findet man in den zuführenden Hirnarterien, in den dysplastischen Arterien oder innerhalb des Nidus. Das Risiko einer aneurysmatischen Blutung in Zusammenhang mit einer AVM wird als höher eingestuft als bei Aneurysmen, die ohne AVM entdeckt werden.

Es gibt bisher nur unzureichende bevölkerungsbasierte Daten zur Epidemiologie der AVM. Die auf Autopsien beruhenden, zentrumsbasierten Prävalenzschätzungen streuen zwischen Werten von 5 und bis 613 AVMs pro 100.000. Prospektiv gewonnene bevölkerungsbasierte Daten zur Inzidenz von AVM-Blutungen sind ebenfalls spärlich.

In einer 27 Jahre umspannenden, retrospektiven, bevölkerungsbasierten Studie (Olmsted County, Minnesota) lag die Inzidenz von Hirnblutungen als Folge einer intrakraniellen vaskulären Malformation bei 0,82 pro 100.000 Personen und Jahr (99).

Die *New York Islands AVM Hemorrhage Study* ist eine prospektive, bevölkerungsbasierte Studie, um die Inzidenz von AVM-Blutungen und damit assoziierten Morbiditäts- und Mortalitätsraten für die ca. 10 Millionen Personen umfassende, durch die jeweiligen Postleitzahlenbezirke definierte Bevölkerung der "insularen" New Yorker Stadtteile Manhattan, Queens und Brooklyn sowie von Long Island festzustellen. Bis Mitte 2001 dies entspricht einem Studienzeitraum von 15 Monaten - waren 143 AVM-Patienten prospektiv detektiert worden. Das Durchschnittsalter dieser Patienten lag bei 36 Jahren, 50% davon waren Frauen. Bei 50 Patienten wurde erstmalig eine akute intrakranielle Blutung festgestellt. Die jährliche Inzidenz von AVM-Blutungen lag zum berichteten Zeitpunkt bei 0,42 pro 100.000 Personen (77).

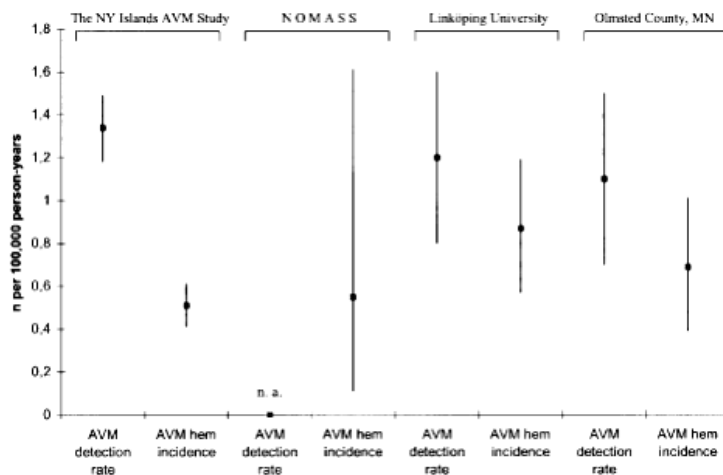


Abbildung 2: Inzidenz von AVM bei verschiedenen Datenbanken (77).

Die *Northern Manhattan Stroke Study* (NOMASS) ist eine bevölkerungsbasierte prospektive Studie zur Inzidenz von Schlaganfällen in einem über Postleitzahlen definierten Gebiet im Norden Manhattans mit mehr als 130.000 Einwohnern unterschiedlicher ethnischen Gruppen. Alle stationären und nicht stationär aufgenommenen Fälle, der über 20-Jährigen mit erstem Schlaganfallereignis wurden erfasst und die Ergebnisse der CT bzw. MR-tomographischen und klinischen Untersuchungen systematisch erhoben. Unter den 207 zwischen Mitte 1993 und Mitte 1997 in dieser Kohorte aufgetretenen Fällen inzidenter intrakranieller Blutungen fanden sich drei Patienten (1,4%), bei denen eine AVM als Ursache für die Blutung festgestellt werden konnte. Die jährliche Inzidenz für erstmalige AVM-Blutungen liegt damit für die angegebene Population bei 0,55 pro 100.000 Personen (Abbildung 2) (76).

ARUBA (A Randomized Trial of Unruptured Brain Arteriovenous Malformations) ist eine randomisierte, multizentrische Studie zum Vergleich die Einfluss der nicht invasive medizinische Betreuung versus die Behandlung mittels Radiochirurgie, mikrochirurgische Resektion oder endovaskuläre Embolisation, allein oder in Kombination bei Patienten mit unrupturierter AVM bei dem Auftreten von symptomatischem Schlaganfall oder Tod. Am 10. Mai 2013 kündigte die NINDS (National Institute of neurological Disorder and Stroke), dass die Studie frühzeitig gestoppt sollte werde. Die Daten zeigten, dass nach einer mittleren Verfolgung von 33 Monaten, die Ereignisrate (Schlaganfall und Tod) in der Interventionsgruppe mehr als 3 -mal höher als in der medizinischen therapierten Gruppe war. Diese Analyse umfasste Daten von eingeschriebenen 224 Teilnehmern an 39 Standorten Weltweit (58).

In einer neuen Analyse im Juli 2020 von ARUBA mit erweiterter Nachbeobachtung (Median 50 Monate) war die Schlaganfall- oder Sterberate bei der konservativen Behandlung niedriger (3,4 versus 12,3 pro 100 Patientenjahre). Obwohl das Vertrauen durch die geringe Größe der

Studie begrenzt ist, unterstützen diese Ergebnisse weiterhin die Präferenz für eine konservative Behandlung für die meisten Patienten, die asymptomatisch sind oder keine risikoreichen vaskulären Merkmale im Zusammenhang mit einer nicht rupturierten AVM haben. Die noch längerfristigen Risiken und Unterschiede zwischen den beiden Therapieansätzen bleiben ungewiss (57, 90).

3.2.3 Diagnostik (Symptomatik, Bildverfahren).

Die AVM zeigen sich klinisch durch:

- Intrazerebrale Blutungen (50-60%)
- Symptomatische epileptische Anfälle (34%)
- Intermittierende Kopfschmerzen (31%)
- Progredientes fokales neurologisches Defizit (15%).

Asymptomatische Fälle kommen in ca. 50% der betroffenen Patienten vor. Die schwerste kardinale Komplikation einer AVM ist die intrakranielle Blutung.

Bei einem Blutungsrisiko von 3-4 % pro Jahr, die Möglichkeit eine Ausschaltung der AVM angestrebt werden sollte (55, 93).

Das Risiko der Blutung führen bei asymptomatischen Patienten zu einem hohen Leidensdruck durch Angst, der diese Patienten häufig einer Therapie zuführt.

Insbesondere bei den häufigen Intrazerebralen Blutungen als Erstsymptom eines Angioms ist die CT-Diagnostik unerlässlich und als Methode der Wahl angegeben (atypische Blutungslokalisation) (Abbildung 3).



Abbildung 3: CCT nativ mit dem Nachweis einer atypischen Blutungslokalisation.

In der kontrastverstärkten Computertomographie lassen sich AVM ab einer Nidusgröße von 1 cm in den meisten Lokalisationen sicher nachweisen. Mit der CT-Angiographie lässt sich der Nidus sehr gut definieren.

Die MRT-Untersuchung ermöglicht die bessere Abgrenzung der pathologischen Gefäße zum normalen Hirnparenchym oder bei KVM, die angiographisch nicht darstellbar sind, wie z.B. die Kavernome, zur eigentlichen Diagnose (Abbildung 4).

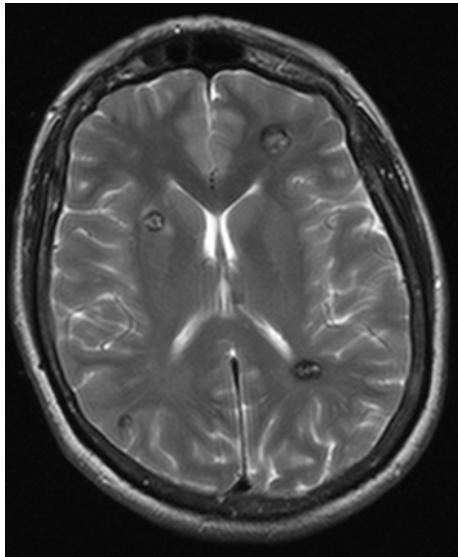


Abbildung 4: Schädel-MR, T2-Sequenz: mehrere einzelne Kavernome.

Die CT ist zur Indikation eines Notfalleingriffs (Blutungsevakuation, externe Ventrikeldrainage) als schnittbilddiagnostisches Verfahren ausreichend. Sie ist jedoch weniger sensitiv für ältere Blutungen. Deshalb ist immer auch eine MRT mit T2*-gewichteten Sequenzen indiziert, die besonders sensitiv für Blut und Blutabbauprodukte ist (Abbildung 5).

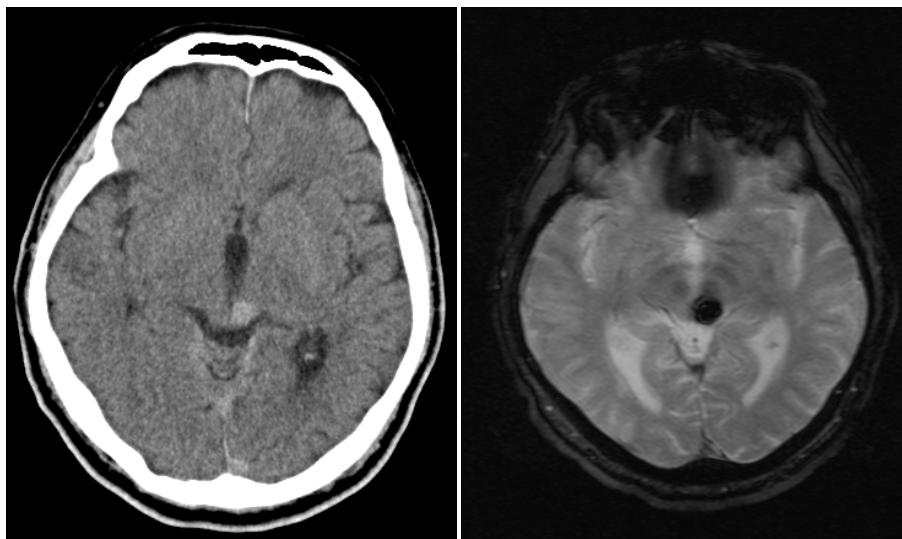


Abbildung 5: Subakute kleine ICB links paramedian im Mesencephalon: links CCT nativ; rechts MR (T2*-Sequenz)

Ferner können hiermit (T2*-gewichtete Sequenzen) Hinweise auf ältere subklinische Blutungen und Informationen über den Aufbau und die Beschaffenheit der AVM gewonnen werden (Kavernomen, AV-Fisteln, Aneurysmen, Venektasien).

Die MR ermöglicht die Differenzierung auch kleiner AVM, allerdings ist hier unter Umständen eine paramagnetische Kontrastverstärkung bei relativem langsamem Fluss in der Läsion erforderlich.

Mit der MR ist eine präzise Lokalisationsdiagnostik des NA in Bezug zur Anatomie und auch zu funktionell besonders relevanten Hirnregionen (mittels fMRI) möglich (Abbildung 6).

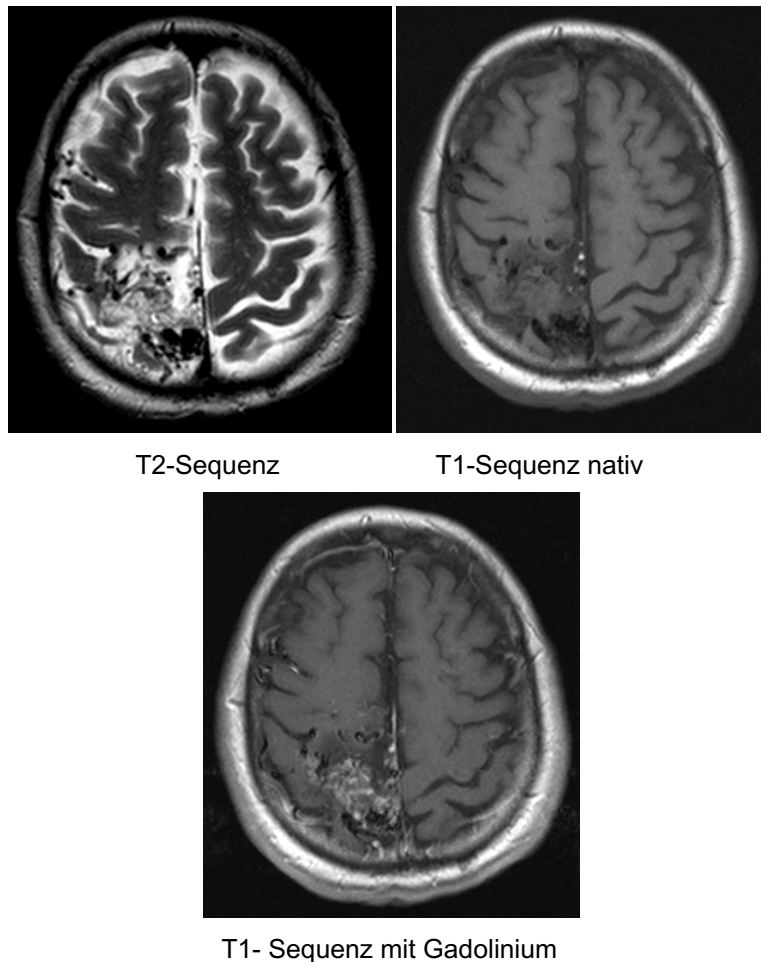


Abbildung 6: Darstellung einer AVM rechts parietal bei einer ce-MR: Die T2-Sequenz und T1-Sequenz nativ zeigen ein Gefäßkonvolut als „Flow-void“ Phänomen und die T1-Sequenz mit Gadolinium zeigt die entsprechende anreichende AVM.

Mittels einer MRA können die großen zuführenden und drainierenden Gefäße einer AVM erkannt werden (Abbildung 7).

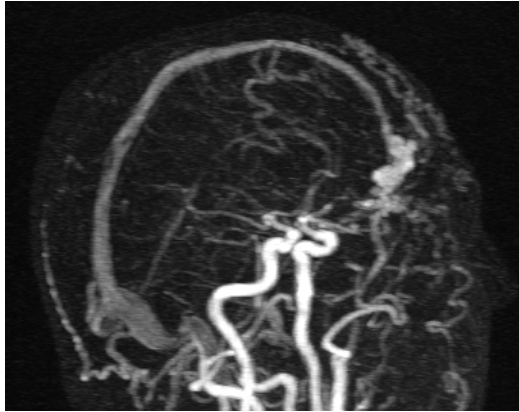


Abbildung 7: Die MRA zeigt die zuführenden Arterien über mehreren feinen Ästen der ACM und die drainierenden Venen zum Sinus sagittal superior einer AVM.

Auf der Grundlage von Ask- Upmark (1938), um Gliome und AVM bei der Entwicklung des Gehirns und sein Gefäßsystem zu lokalisieren, hatte Yasargil (1988) eine verfeinerte Klassifizierung der zerebralen AVM eingeführt, wobei auch unter Berücksichtigung der intrinsischen arterielle Versorgung und das Muster der Venen-Drainage verwendete (4, 85).

Nach dieser topographischen Klassifikation werden die zerebrale AVM in zwei Hauptgruppen unterteilt:

1. Kortikal oder pial mit supra- und infratentoriellen Untergruppen:

Umfasst das kortikale und subkortikale Gebiet der frontalen, temporalen, insularen, parietalen, okzipitalen und zerebellaren Regionen.

2. Das zentrale oder tiefes System:

Umfasst die Kerne von grauer Substanz, der weißen Substanz (Fasern, Amygdala, Hippocampus, Gyrus cingulatus, Korpus callosum, parasplenial Gebiet und Fornix) sowie die Plexus des lateralen, 3. und 4. Ventrikels.

Dieses System, aus der Perspektive der endovaskulären Behandlung, ist teilweise nützlich aber nicht um die Art der arteriellen Versorgung und die spezifische Lage der AVM zu korrelieren.

Um diesem Zweck zu erreichen, war es notwendig eine genauere anatomische vaskuläre topographische Unterteilung der zerebralen AVM zu etablieren. Diese wurde mit der Anwendung der MR-Bildgebung in der prätherapeutischen Auswertung der AVM erreicht.

Die T1-gewichtete Sequenz ermöglicht die triplanaren Auswertung des AVM-Nidus gegenüber den angrenzenden Gyri, Sulci und subkortikal weiße Substanz bei Kortikal oder pallial AVM, sowie gegenüber den Fissuren, Zisternen, Ventrikelsystem bei den zentralen oder tiefen AVMs. Die Korrelation der topographischen Information der MR-Bildgebung mit der Angioarchitektur- Information aus der zerebralen Angiographie ermöglicht ein besseres Verständnis der Vaskularisierung und Drainage der einzelnen AVM in Bezug auf ihre spezifische Lage.

Basierend auf der MR-Bildgebung, kommen sowohl kortikale als auch tiefe AVM wie folgt topographisch klassifiziert werden (4, 85):

1. Gyral-subkortikal
2. Gyral-subkortikal-ventrikular
3. Sulkal-subkortikal
4. Sulkal-subkortikal-ventrikular
5. Sulko-gyral subkortikal
6. Sulko-gyral-subkortikal-ventrikular
7. Subkortikal
8. Subkortikal-ventrikular
9. Tief parenchymal
10. Tief parenchymal-Ventrikular
11. Ventrikular

Digitale Subtraktionsangiographie (DSA): Wesentlich für die Diagnostik der AVM ist die zerebrale Angiographie, die neben der morphologischen Abbildung des Angioms auch eine Zuordnung zu verschiedenen Schweregraden der Fehlbildung zulässt (88) (Abbildung 8).



Abbildung 8: Seitliche Aufnahme einer AVM in einer DSA.

Die DSA dient nicht als Erstdiagnose einer AVM, sondern vielmehr der präzisen angiologischen, läsionsmorphologischen und hämodynamischen Diagnostik, insbesondere von einer Therapie.

Angioarchitektur: Unter therapeutischen Aspekten ist nicht nur wichtig, dass eine AVM vorliegt, sondern auch, aus welchen Komponenten sie sich zusammensetzt. In diesem Zusammenhang ist die Größe des Nidus der AVM sowie Zahl, Größe und Richtung der abführenden Drainagevenen relevant. Die zuführenden Gefäße können darüber hinaus durch Aneurysmata, die Drainagevenen durch umschriebene Ektasien und Stenosen verändert sein. Im Nidus der AVM kommen ebenfalls Aneurysmata und großlumige arteriovenöse Shunts vor, die zu einer Anzapfsymptomatik oder zu einer Abflussbehinderung der physiologischen Drainagen mit Kongestion des Gehirns führen können (72, 88).

Die DSA erlaubt darüber hinaus eine Unterscheidung zwischen plexiformen und fistulösen AVM-Anteilen sowie die Abschätzung des Shuntvolumens und der KM-Passagezeit. Diese Teilbefunde sind wesentlich für die Prognoseeinschätzung und die Therapieentscheidung und sollten deshalb bei der Planung des Vorgehens unbedingt verfügbar sein (95).

3.2.4 Spetzler-Martin Einteilung.

Die Spetzler-Martin-Skala ist eine Klassifikation hilfreich zur therapeutischen Entscheidung der zerebralen AVM und wurde entwickelt, um das chirurgische Risiko zu errechnen und nicht zur Prognose (74, 75). Die Höhe der Punktzahl ist korrelierbar mit der Häufigkeit postoperativer neurologischer Komplikationen, durch die Summe der folgenden Bemessungswerte:

AVM-Größe: maximaler Durchmesser des AVM-Nidus.

- Klein (< 3 cm): 1 Punkt.
- Mittel (3–6 cm): 2 Punkte.
- Groß (> 6 cm): 3 Punkte.

AVM-Lokalisation:

- Nicht-eloquente Hirnregion: 0 Punkte.
- Eloquente Hirnregion (Sensomotorischer-, Sprach- oder visueller Cortex, Thalamus/Hypothalamus, Capsula interna, Hirnstamm, Kleinhirnstiele oder –Kerne): 1 Punkt.

Venöse Drainage:

- Oberflächlich: 0 Punkte.
- Beteiligung innerer Hirnvenen: 1 Punkt.

Die Skala reicht von 1 bis 5 nachdem, ob die Läsion komplexer ist.

Niedergradige AVM (Grad I-III) werden in der Regel behandelt.

Höhergradige AVM (Grad IV-V) werden oft durch multidisziplinäres Team beobachtet, da das Behandlungsrisiko oft höher ist als das natürliche Blutungsrisiko. Wenn höhergradige AVM wiederholt bluten oder die neurologischen Ausfälle sich verstärken, dann wird eine kombinierte Behandlung in Erwägung gezogen (38, 74, 75).

3.2.5 Therapie.

Um AVM-Blutungen zu behandeln, stehen operative, endovaskuläre und strahlentherapeutische Verfahren allein oder in Kombination als multimodaler Ansatz zur Verfügung.

Zuverlässigste Methode ist die mikrochirurgische Entfernung der AVM durch den Neurochirurgen. Dabei kann durch die endovaskulären Verfahren präoperativ eine Verkleinerung oder kurative Ausschaltung durch Embolisation mit flüssigen oder festen Embolisaten (Gewebekleber, Platin-Mikrospiralen, Partikel) erfolgen.

Karlsson, stellte die Möglichkeiten der Radiochirurgie arteriovenöser Malformationen dar. Kleine AVM mit einem Durchmesser von maximal 3 cm können mittels Gamma-Knife oder modifiziertem Linearbeschleuniger in einer Sitzung mit Dosen von 30 bis 50 Gy behandelt werden. Eine Obliteration ist innerhalb von zwei Jahren in 70 bis 80 Prozent zu erwarten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass während dieses Latenzzeitraumes nur ein reduziertes Blutungsrisiko besteht (33, 42).

Auch vor einer Strahlenchirurgie kann die Embolisation die AVM auf eine bestrahlungsfähige Größe durch Embolisation verkleinern (27). Einig waren sich die Referenten darüber, dass stets die vollständige Obliteration der AVM anzustreben ist, da auch kleine persistierende Reste noch ein Blutungsrisiko bergen. Ob die palliative Verkleinerung einer großen AVM dem Patienten nutzt, bleibt umstritten (43).

Einige Arbeiten berichten über ein permanentes neurologisches Defizit von 8% und Todesfälle bei 1% der Patienten nach Embolisation einer AVM (3, 37, 39).

Das Ziel der Therapie der AVM ist der komplette kurative Verschluss der Läsion. Bezüglich der Therapie der AVMs bleibt noch unklar:

1. Ob es nur nach einer intrakraniellen Blutung durchgeführt sollte.
2. Die Selektionskriterien der AVM-Anatomie und der Patient, um eine präventive Behandlung zu entscheiden (90, 91).

Das moderne Behandlungskonzept von AVM umfasst die folgenden Therapiemodalitäten allein oder in Kombination (6, 16):

1. Mikrochirurgie.
2. Stereotaktische Radiochirurgie.
3. Endovaskuläre Therapie (Embolisation).

4. Medikamentös (konservativ).

Endovaskuläre Embolisation tut:

1. Eine komplette Okklusion der Läsion zu erreichen.
2. Eine signifikante Größenreduktion, um die Effektivität und Sicherheit der kombinierten Chirurgie und/oder Bestrahlung zu erhöhen (66).

Die chirurgische Therapie ist nach der Komplexität der AVM mit Komplikationen assoziiert. Die Klassifikation von Spitzler-Martin versucht eine Stratifizierung der zerebralen AVM nach der Wahrscheinlichkeit von assoziierten Komplikationen zu etablieren. Erfahrungsmäßig wurde diese Klassifikation auch für die andere Therapiemodalitäten extrapoliert (59, 74, 75, 77, 90).

Ein verwendetes Embolisat ist der flüssige Klebstoff n-Butyl-Cyanacrylat (n-BCA). Die Verwendung von n-BCA in den zerebralen AVM erfordert Erfahrung und Fähigkeit, weil intranidale Fluss und Polymerisation des N-BCAs sind schnell und weitgehend unvorhersehbar. Danach wurde anderes flüssiges Embolisationsmittel entwickelt: Onyx (ev3, Irvine, California ab 2010 von Medtronic). Onyx ist einen Klebstoff und polymerisiert langsam und scheint vorteilhafter als der n- BCA (19).

Die Entscheidung, welches Verfahren zur Behandlung einer AVM eingesetzt werden soll, erfordert eine interdisziplinäre Diskussion (Neurochirurgie, Bestrahlungstherapie, Neuroradiologie), in der ein individuelles (meist multimodales) Behandlungsschema für jeden Patienten festgelegt wird (88).

Für Patienten, die ohne interventionelle Therapie nachuntersucht wurden, bestätigt ARUBA eine niedrige Spontanrupturrate von 2,2% pro Jahr (31, 58, 79).

3.2.6 Embolisation.

Das Prinzip der endovaskulären Behandlung von zerebralen AVM besteht darin, dass ein speziell gebaute Mikrokatheter in einem koaxialen Kathetersystem unter speziellen Durchleuchtungstechniken (Roadmapping) von der Arteria femoralis aus in die gehirnversorgenden und AVM-versorgenden Arterien eingebracht und bis in den Angiomnidu vorgeschoben wird (67).

Über den Mikrokatheter werden rasch aushärtende Kunststoffe (Acrylate, Onyx) in den AVM-Nidus injiziert. Das Prinzip dieses Vorgehens ist fast 50 Jahre alt, wenn auch (vor allem im Bereich der Mikrokatheter) bedeutungsvolle technische Entwicklungen stattgefunden haben. Moderne Mikrokatheter für die zerebrale Anwendung werden heute in Kombination mit zarten Führungsdrähten verwendet, die ihrerseits höchstes technologisches Know-how beinhalten; wird die Katheterspitze ohne Führungsdraht geführt, so ist sie aufgrund ihrer Bauweise und

Flexibilität in der Lage, durch den Blutfluss in das AVM- speisende Gefäß zum Nidus „gezogen“ wird (66).

Die große Vielfalt unterschiedlichster Mikrokatheters erlaubt es, in den meisten Fällen ganz nahe an den Nidus heranzukommen, ja sogar in ihn einzudringen oder durch die AV-Shunts auf die venöse Seite zu gelangen. Diese hohe Selektivität des Katheter-Zuganges ist Voraussetzung dafür, dass das Embolisationsmaterial im Nidus, genauer gesagt in den AVM-Shunts, platziert wird.

Auch die Embolisationsmaterialien selbst haben eine jahrzehntelange Vorgeschichte. Zyanoacrylate, die bei Kontakt mit dem freien Wasserstoffionen des Blutes rasch polymerisieren, entsprechen vom Prinzip her dem heutigen „Sekundenkleber“ und wurden schon 1972 von Zanetti als Neuro-Embolisat beschrieben. Die heute verwendeten Acrylate sind nicht nur selbstverständlich mit Kontrastmittel versehen und daher in der Durchleuchtung sichtbar, sondern erlauben auch durch moderne Oberflächentechnologie unterschiedliches Verhalten im schnellen Blutfluss des AV-Shunts. Diese Substanzgruppe wird in dünnflüssiger, nicht röntgendichter Form angeboten.

Zyanoacrylate („Sekundenkleber“) polymerisieren bei Kontakt mit Anionen sehr rasch zu einer z. T. harten, z. T. bröckeligen Masse. Der Eigenschutz (z. B. Schutzbrille) ist bei ihrer Verwendung besonders wichtig. Es müssen alle Materialien mit 40%iger Glukoselosung gespült werden. Die Zugabe von Lipiodol sorgt für die Sichtbarkeit im Röntgenbild und verzögert die Polymerisierung. Das Verhalten des flüssigen, mit Blutkontakt aushärtendem Embolisat im schnellfließenden Blut des AV-Shunts stellt eine besondere Herausforderung für den neurointerventionellen Therapeuten dar. Die Einbringung von höher viskösen Embolisationsmaterialien verbietet sich durch die geringen Lumen-Querschnitte der Mikrokatheter, so dass das Ziel, das primär dünnflüssiges Embolisat im schnell fließenden Blutstrom genau an der richtigen Stelle fest werden zu lassen, durch andere „Tricks“ erreicht werden muss: Hierzu zählen die Anpassung der Polymerisationsgeschwindigkeit des Embolisates an die Bedingungen im AV-Shunt, das Einbringen von zarten Metalldrähten (Platinspiralen) in den AV-Shunt als „Fänger“ des flüssigen Embolisates oder die Kontrolle des Blutflusses durch Mikrobällone an der Katheterspitze. Ziel der Embolisation ist der solide Ausguss des angepeilten AVM-Nidus. Der mit Embolisat gefüllte Mikrokatheter wird nach Beendigung des wenigen Sekunden bis Minuten dauernden Embolisationsvorganges zurückgezogen und verworfen.

Da die AVMs meist aus mehreren, oft sogar aus vielen Kompartimenten bestehen, ist es erforderlich, all diese Kompartimente einzeln zu sondieren und zu embolisieren. Daraus wird verständlich, dass die Embolisation größerer AVMs vielfach in mehreren Sitzungen durchgeführt werden müssen. Auch wird verständlich, dass nicht nur das verwendete Material,

sondern die Röntgeneinrichtung speziell auf die Bedürfnisse der zerebralen Embolisation (höchste örtliche Auflösung bei gleichzeitiger Möglichkeit, rasch fließende Teilchen sichtbar zu machen, rauschfreie Darstellung kontrastmittelschwacher Strukturen auch durch den Knochen der Schädelbasis etc.) ausgerichtet sein muss (Abbildung 9,10 und 11) (67).

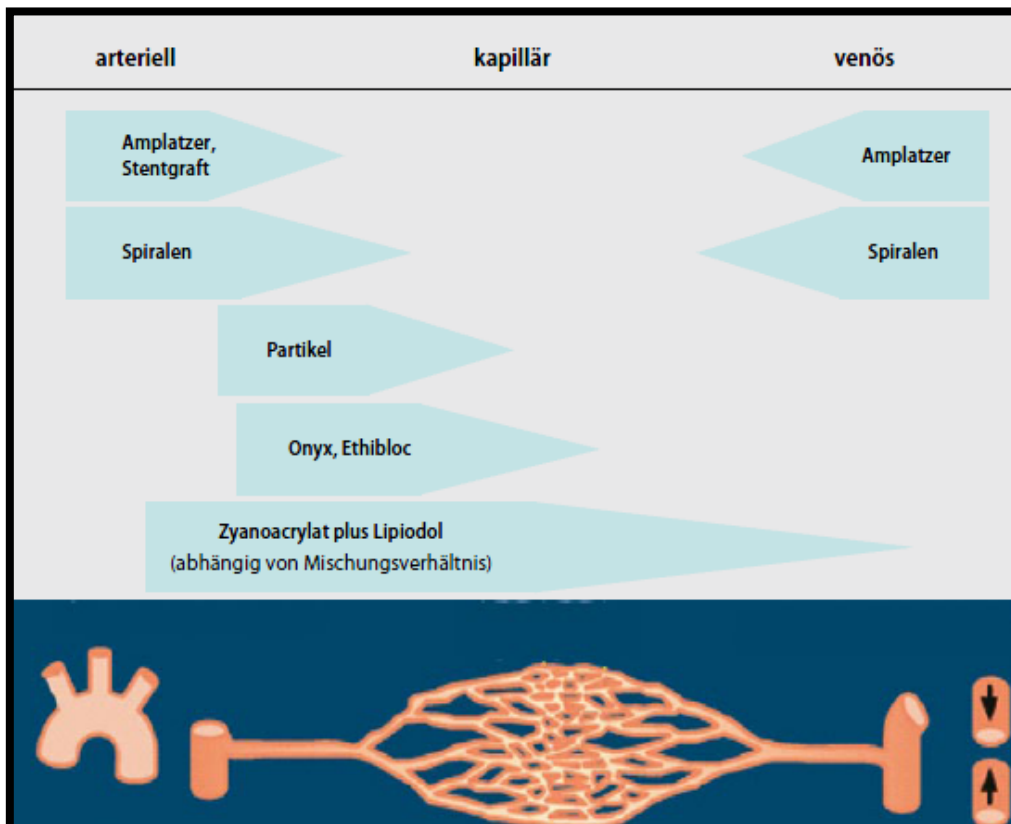


Abbildung 9: Schematische Darstellung der Verschlusssebenen bei der Embolisation in Abhängigkeit vom Embolisat (51).

Mechanische Verschlussmaterialien	Ballonokklusionskatheter Ablösbare Ballons Embolisationsspiralen Embolisationsschirme (z. B. Amplatzer® Vascular Plug) Stentgrafts
Partikel	Gelatineschwamm (z. B. Gelfoam®) Stärkemikrosphären/Amilomer(z. B. Embocept®) Polyvinylalkohol(PVA)-Partikel (amorph) (z. B. Contour®) Sphärische PVA-Partikel (z. B. Contour SE®) PVA-Hydrogel-Partikel (z. B. Bead Block™) Acrylgelatinemikrosphären (z. B. Embospheres®) Sphärische, mit Polyzene ummantelte Hydrogelpartikel (z. B. Embozene™) Medikamente freisetzende Partikel Radioaktive Partikel
Flüssigembolisate	Öliges Kontrastmittel (z. B. Lipiodol®) Zyanoacrylat (z. B. Histoacryl®) Maiszein-Alkohol-Suspension (Ethibloc®) Ethylvinylalkoholkopolymer (Onyx®) Thrombin Sklerosierungssubstanzen (z. B. Polidocanol, Alkohol)

Abbildung 10: Verschiedene Art von Materialien zum Embolisieren (51).

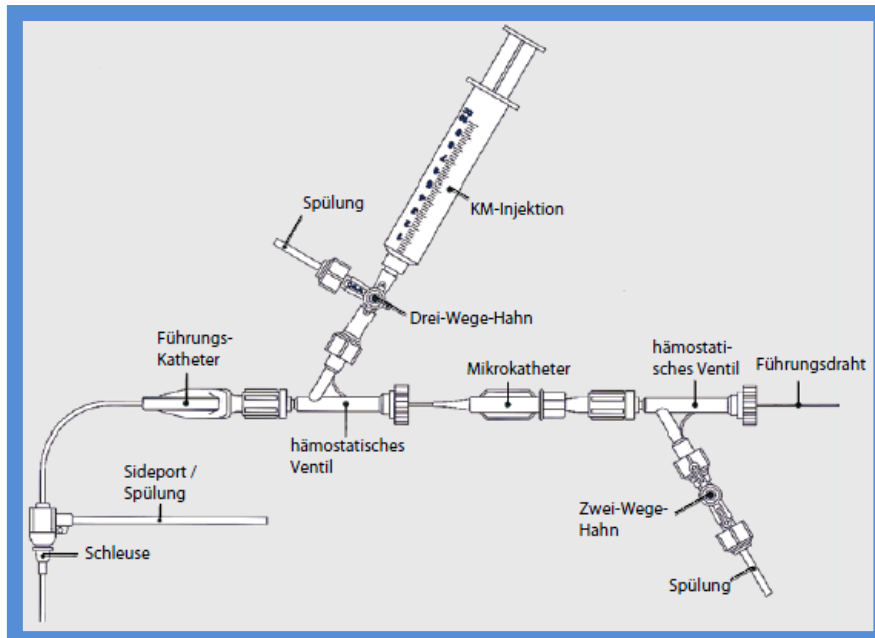


Abbildung 11: Schematischer Aufbau eines für die Embolisation funktionsfähigen Sets aus Schleuse, Führungskatheter, Mikrokatheter und Zubehör (51).

Ethylenvinylalkoholkopolymere (Onyx®): ist ein Embolisationsmittel mit weniger Haftflüssigkeit und wird in fertige Fläschchen geliefert. Jedes Fläschchen enthält Ethylen-Vinyl- Alkohol-Copolymer, Dimethylsulfoxid (DMSO) und Tantal. Ethylen -Vinylalkohol-Copolymer aus 48 mol / L Ethylen und 52 mol / L Vinylalkohol gebildet. Das Polymer wird in DMSO gelöst und in 3 verschiedenen Konzentrationen hergestellt: 6,0 %, 6,5 % und 8,0%. Micronized Tantalpulvers (35% wt / Vol) dient zur Röntgenopazität. Die Fläschchen werden auf einer Schleuder für mindestens 20 Minuten gehalten (Vortex-Genie, Scientific Industries, Bohemia, NY), um ein richtiges Mischen der Tantalpulver zu erreichen. Je niedriger die Konzentration des Copolymer ist, desto weniger viskos das Kontrastmittel und damit gemehrte distale Durchdringung kann erreicht werden. Die Viskosität von Onyx bei 6,0 %, 6,5% und 8,0 % entsprechend zu 18, 20 und 34 cP (hergestellt als Onyx 18, Onyx 20 und Onyx 34). Bei den meisten AVMs werden Onyx 18 und 20 für die Embolisation von plexiformen Nidus verwendet und Onyx 34 wird für die Embolisation von großen fistulösen AVM verwendet (Abbildung 12) (86).



Abbildung 12: Eine Flasche von Onyx 18.

Sie werden durch Dimethylsulfoxid (DMSO) so lange in der Lösung gehalten, bis die Substanz mit dem Blut in Kontakt kommt. Die Zugabe von Tantalum sorgt für die Röntgensichtbarkeit. Bei der langsamen Injektion entwickelt sich ein Ausguss, damit der Nidus der AVM sowie die Hauptfeeder verschlossen werden kann. Die Polymerisierung erfolgt dabei von außen nach innen, vergleichbar der Aushärtung flüssiger Lava (51).

Entwicklungen in den superselektiven Microcatheterization-Techniken, die in den letzten Jahren stattfand, führten zu superselektiven endovaskuläre Exploration als integralen und unverzichtbaren Werkzeug in der prätherapeutischen Auswertung der AVM. Die strikte und routinemäßige Anwendung von superselektiver Angiographie förderte unser Wissen der Angioarchitektur der AVM, einschließlich vaskulärer Zusammensetzung der Nidus, die Art der arteriellen Zuflüsse, Arten und Muster der venösen Drainage. Zusätzlich können verschiedene Arten von komplizierten angioarchitecturalen Elemente wie intranidalen Aneurysmen und hochgradige Stenose der drainierenden Venen, wie prädisponierenden Merkmalen für eine AVM-Ruptur identifiziert werden. Eine Studie zeigte, dass 40% der Patienten mit AVM durch die Embolisation allein kann geheilt werden, mit einer Morbidität von 1,3% und einer Mortalität von 1,3% (51). Ein Teil dieser Patienten kann jedoch geheilt werden durch die Mikrochirurgie oder die Radiochirurgie. Die Embolisation hat eine bedeutende Rolle in der multimodalen Behandlung von AVM in Kombination mit anschließender mikrochirurgischer Behandlung oder Radiatio (87). Passenderweise kann die Embolisation bei ansonsten unheilbaren AVM eine angemessene Form der palliativen Behandlung zur Besserung des klinischen Zustandes des Patienten oder eine Minderung der potenziellen Gefahr von Blutungen führen (85, 87).

Es komme Komplikationen auftreten, wie zum Beispiel postinterventionelle Blutungen oder Ischämie/Infarkt in anderen Hirngefäßterritorien (3).

3.3 Durale arteriovenöse Fisteln (DAVF).

3.3.1 Definition, Ätiologie.

Es handelt sich um unphysiologische intrakraniellen arteriovenösen Kurzschlüsse in der Dura mater zwischen Dura-versorgenden Arterien und dem Lumen der großen Sinus oder auch großer oberflächlichen Venen. Sie sind in der Regel erworbene Läsionen. Ätiologische Faktoren beinhalten Trauma, Infektionen, vaskuläre Erkrankungen und Tumoren. Der wichtigste Punkt dieser ätiologischen Faktoren ist eine Thrombose des Sinus mit sekundärer Alteration der Hämodynamik und Entwicklung präexistenter physiologischer Shunts (23, 63).

3.3.2 Epidemiologie.

Eine Mehrheit der Patienten mit DAVF stellt sich im 5. und 6. Jahrzehnt mit Symptomen im Zusammenhang mit der Lokalisation der Läsion und Muster der venösen Drainage vor.

Obwohl bei den meisten Patienten eine einzelne Läsion vorliegt, können bei $\leq 8\%$ multiple Shunts auftreten (56).

Die DAVF repräsentieren nur 10 bis 15 % der intrakraniellen Gefäßfehlbildungen und sind in der hinteren Schädelgrube leicht überrepräsentiert (35 % solcher Läsionen) sowie 6 % supratentoriell.

Obwohl eine weibliche Dominanz besteht, zeigen DAVF bei Männern eher aggressivere neurologische Symptome und zeigen sich mit Blutungen. Selten kann eine DAVF in der pädiatrischen Bevölkerung angetroffen werden, wo diese Läsionen tendenziell ausgedehnter sind.

Der natürliche Verlauf von DAVF mit einer kortikalen venösen Drainage, die mit aggressiven Symptomen wie ICB und nicht hämorrhagische neurologische Defizite auftreten, ist schlecht (die jährliche Rate von ICB und nicht hämorrhagische neurologische Defizite beträgt 7,4 % bis 19,0 % und die jährliche Sterblichkeitsrate beträgt 3,8 %).

Der natürliche Verlauf von einer DAVF mit einer kortikalen venösen Drainage, die zufällig oder mit harmloseren Symptomen wie Tinnitus oder ophthalmologischen Phänomenen auftreten, ist weniger aggressiv, aber immer noch signifikant (die jährliche Rate von ICB und nicht hämorrhagische neurologische Defizite beträgt 1,4 bis 1,5 % und die jährliche Sterblichkeitsrate beträgt 0,0 %).

Im Gegensatz dazu ist der natürliche Verlauf von einer DAVF ohne kortikale venöse Drainage gutartig (die jährliche Rate von ICB und nicht hämorrhagische neurologische Defizite beträgt 0,0 % bis 0,6 % und die jährliche Mortalitätsrate beträgt 0,0 %) (64).

3.3.3 Diagnostik.

3.3.3.1 Klinik.

Die klinischen Symptome einer DAVF sind abhängig von der Lage der Fistel, dem Ausmaß des arteriellen Shunts sowie der Druckerhöhung im venösen Drainagesystem. Die meisten DAVFs befinden sich in den Sinus transversus, sigmoidalis und cavernosus.

Sehr häufig ist ein durch die hohe Shuntgeschwindigkeit der Fistel bedingtes pulssynchrones Ohrgeräusch.

Die Symptome und die möglicherweise resultierenden Komplikationen hängen von der Störung der venösen Drainage ab.

Fisteln im großen Sinus mit antegrader Drainage sind als benigne Läsionen einzustufen, da hierbei kaum mit Hirnblutungen zu rechnen ist aber bei retrograder Drainage in die Sinus oder in Hirnparenchymvenen steigt das Risiko einer venösen Kongestion und einer Hirnblutung stark an (25).

Patienten mit DAVF präsentieren sich hauptsächlich auf 3 Arten (64):

- Aggressive Symptome wie ICB und nicht hämorrhagische neurologische Defizite im Zusammenhang mit kortikaler venöser Hypertonie.
- Mehr gutartige Symptome wie Tinnitus und ophthalmologisches Phänomen im Zusammenhang mit einer erhöhten Sinusdrainage, die bei DAVF mit venöser Sinusdrainage.
- Zufällige Diagnostik.

3.3.3.2 Bildgebung

Die anfängliche röntgenologische Beurteilung umfasst typischerweise Querschnittsuntersuchungen wie die Computertomographie des Kopfes ohne Kontrastmittel und der Magnetresonanztomographie.

Die Computertomographie kann eine ICB und ein vasogenes Ödem erkennen lassen.

Die Magnetresonanztomographie ist aufgrund ihrer feinen Auflösung und Fähigkeit sehr sensitiv, um die Neurostrukturen zu definieren und auch sehr hilfreich für die Abgrenzung der DAVF-Anatomie. In der T2-gewichteten Sequenzen kann man die großen arterialisierten, abfließenden Venen und Varizen sichtbar gemacht werden. Fistelbedingte Mikroblutungen sind bei T2*/Gradientenecho-Sequenzen oft stärker ausgeprägt. Die T1-gewichtete Bildgebung nach Gadolinium kann dilatierte leptomeningeale und medulläre Gefäße, venöse Ektasien, parenchymale Anreicherung und venöse Sinusokklusion oder Thrombose zeigen. Dynamische MR-Angiographie (TWIST) konnten einige DAVF gut beurteilen lassen.

Die katheterbasierte zerebrale Angiographie (digitale Subtraktionsangiographie-DSA) bleibt als Goldstandard für die DAVF-Diagnostik.

Die DSA ist für die Abgrenzung der Fistel-Angioarchitektur, der Lage und die Anzahl der Fisteln, der Anatomie der Feeder und ihrer Duraäste, des Vorliegens von kortikaler venöser Drainage, des Grades der Dura-Sinusstenose/-Okklusion und des Vorliegens einer venösen Ektasie unerlässlich. Eine superselektive Angiographie kann auch erforderlich sein, um den Konvergenzbereich der zuführenden Duralarterien und den Ursprung der abfließenden Vene zu identifizieren.

3.3.4 Cognard Einteilung:

Die Cognard-Klassifikation (Abbildung 13) basiert sich auf der Lage des Shunts, den Eigenschaften der venösen Drainage und der Angioarchitektur des venösen Abflusses:

- Cognard- DAVF vom Typ I und IIa zeigen keine kortikale venöse Drainage, wobei Typ-I-Läsionen antegrad in einen Duralsinus abfließen und die Typ-II-Läsionen münden retrograd in einen venösen Sinus.
- Cognard- DAVF vom Typ IIb fließen antegrad in einen venösen Sinus und haben einen venösen Reflux in den kortikalen Venen.
- Cognard- DAVF vom Typ II a+b münden retrograd in einen Duralsinus und haben einen venösen Reflux in den kortikalen Venen.
- Cognard- DAVF vom Typ III fließen direkt in die kortikalen Venen.
- Cognard- DAVF vom Typ IV münden direkt in die kortikalen Venen (CVD), weisen aber auch eine venöse Ektasie auf.
- Cognard- DAVF vom Typ V münden ausschließlich in den spinalen perimedullären Venen.

Fisteln vom Typ IIb bis Typ V gelten als hochgradig, da sie alle Herz-Kreislauf-Erkrankungen enthalten und daher einen aggressiveren natürlichen Verlauf haben (14, 50).

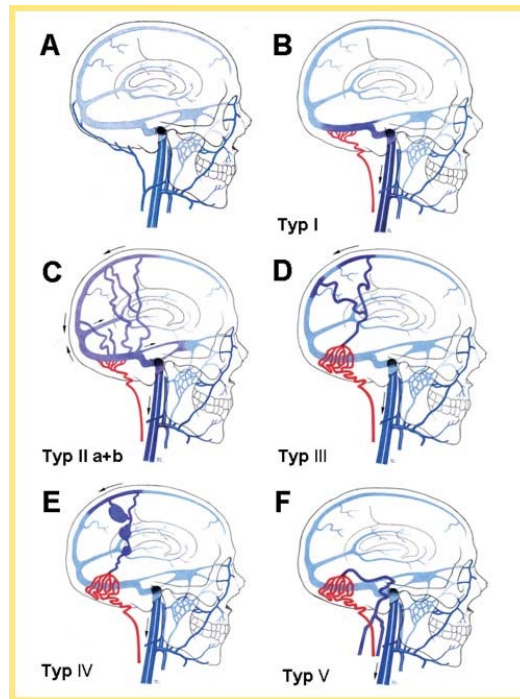


Abbildung 13: Cognard-Klassifikation (14).

3.3.5 Therapie.

In den meisten Fällen kommt der neurointerventionellen Therapieoption der größte Stellenwert zu. Neurochirurgische Eingriffe sind oft nur in Kombination mit vorangegangener Embolisation oder allein in Ausnahmefällen indiziert. Zusätzlich besteht die Möglichkeit zur neuro-radiochirurgischen Obliteration problematischer Nidusabschnitte (29).

Die Behandlung sollte auf den Patientenmerkmalen, der Schwere der Symptome und dem Risiko schwerer Folgeerkrankungen basieren und auch durch das Vorhandensein oder Fehlen eines kortikalen venösen Refluxes.

Eine DAVF ohne Hochrisikomerkmale kann konservativ mit einer akzeptablen niedrigen Rate schwerwiegender Komplikationen behandelt werden. In diesen Fällen sollte die Behandlung auf die Linderung nicht tolerierbarer Symptome etabliert werden. Eine vollständige Obliteration der Fistel ist möglicherweise nicht erforderlich, obwohl eine Restläsion möglicherweise wachsen und neue arterielle Versorgung rekrutieren könnte. Gelegentlich kann eine spontane Thrombose von DAVF auftreten, die meistens mit langsamen Sinus-cavernosus-Läsionen verbunden sind. Die ipsilaterale Selbstkompression der Karotis des Patienten kann in einer Minderheit dieser Fälle dazu beitragen, den Fistelverschluss zu fördern.

Alternativ sollte eine DAVF mit schweren klinischen Symptomen oder risikoreichen Angioarchitekturmerkmalen umgehend behandelt werden. Hier ist das Ziel ein vollständiger Fistelverschluss, obwohl die Beseitigung aggressiver Merkmale wie kortikale venöse Drainage oder

venöse Ektasien ausreichend sein kann, um signifikante Morbidität und Mortalität zu verhindern. Die DAVF sind oft durch endovaskuläre und seltener durch chirurgische Methoden vollständig heilbar, mit konsequenter Umkehr der Symptome und anschließendem Blutungsrisiko. Die endovaskuläre Embolisation ist die primäre Behandlungsmethode für DAVF, obwohl in ausgewählten Fällen auch eine mikrochirurgische Option und eine stereotaktische Strahlentherapie wirksam sein können (7).

Angesichts der Komplexität dieser Läsionen und der vielen verfügbaren therapeutischen Optionen werden DAVF-Patienten am besten in Zentren behandelt, in denen therapeutische Entscheidungen in Zusammenarbeit von einem erfahrenen Team von Neurochirurgen, Endovaskularspezialisten und Radiochirurgen getroffen werden. Im Allgemeinen umfassen die Optionen für die DAVF-Behandlung eine konservative Therapie, eine endovaskuläre Embolisation, eine mikrochirurgische Diskonnektion der kortikalen venösen Drainage, stereotaktische Radiochirurgie oder die Kombinationen aller Verfahren (64).

3.3.6 Embolisation.

Die endovaskuläre Embolisation ist zur primären Therapie der DAVF geworden.

Das Ziel der endovaskulären Therapie ist die Verödung der Fistelstelle zwischen zuführenden Arterien und abfließenden Venen.

Im Gegensatz zu zerebralen arteriovenösen Malformationen kann dies sicher durch einen Verschluss der Abflussvene der Fistel erreicht werden, was oft zu einem vollständigen Verschluss der Läsion führt. Eine partielle Embolisation, entweder durch einen proximalen arteriellen Verschluss oder einen unvollständigen Verschluss der venösen Drainage, kann jedoch vorübergehend die Symptome lindern, aber es ist unwahrscheinlich, dass sie zu einer langfristigen Heilung führt. Darüber hinaus könnte eine teilweise Okklusion das venöse Drainagemuster negativ verändern und möglicherweise eine Herz-Kreislauf-Erkrankung induzieren. Ein vollständiger Verschluss der Läsion kann manchmal in einer einzigen Behandlungssitzung nicht sein, wenn die Fistel groß ist, und manchmal ist eine abgestufte Behandlung erforderlich. Die endovaskuläre Embolisation von DAVF kann unter Verwendung von Partikeln, Mikrospiralen oder flüssigen embolisierenden Mitteln erreicht werden.

Der Zugang zur Läsion kann sein:

- 1- Transarteriell.
- 2- Transvenös.
- 3- Beides.

Darüber hinaus haben einige Autoren die DAVF des Sinus transversus und des Sinus sigmoideus durch die Platzierung eines endovaskulären Stents in den betroffenen Sinus behandelt (meistens, wenn dieser stenotisch oder okkludiert ist). Diese Technik kann die DAVF

durch die Wiederherstellung des normalen venösen Flusses sowie durch die Okklusion des arteriovenösen Shunts in der Dura-Sinuswand behandeln.

Obwohl sich die endovaskuläre Embolisation im Allgemeinen als sicher und wirksam erwiesen hat, könnten potenzielle Komplikationen einer nicht zielgerichteten Embolisation umfassen, die zu einem Schlaganfall führt oder zu einer Blindheit, Gefäßverletzung und intrakranielle Blutung.

Da DAVF häufig Äste der A. carotis externa betreffen, ist es zwingend erforderlich, dass sich die behandelnden Ärzte über den potenziell gefährlichen Anastomosen zwischen dem äußeren und dem Arteria carotis interna sowie die normale Versorgung der A. carotis externa zu den Hirnnerven überprüfen (29, 56).

3.4 Carotis-Sinus cavernosus-Fisteln (SCF).

3.4.1 Definition, Ätiologie.

Die Carotis-cavernosus-Fisteln stellen ca. 12% aller intrakraniellen arteriovenösen Fisteln dar. Es handelt sich um eine pathologische indirekte oder direkte Verbindung zwischen der A. carotis interna und/oder A. carotis externa und dem Sinus cavernosus.

Die Pathogenese ist noch unklar. Sinusthrombose, Kopftrauma, Operation und hormoneller Einfluss sind die prädisponierenden Faktoren, die diese Krankheit auslösen (82).

Ursachen für Durafisteln sind Bluthochdruck, fibromuskuläre Dysplasie, Ehlers-Danlos-Typ IV und Dissektion des ICA (32).

3.4.2 Epidemiologie.

Die SCF unterscheidet sich in mehreren Aspekten von der DAVF, die andere Dura-Sinus einbezieht. Anatomisch gesehen ist der Sinus cavernosus ein extradural lokalisierter Sinus, während andere Duralsinus zwischen 2 Dura-Wänden in der Schädelhöhle lokalisiert sind. Postmenopausale Frauen leiden häufiger einer SCF als Männer erleben einer DAVF, was darauf hindeutet, dass die Möglichkeit einer hormonellen Beeinflussung (82).

3.4.3 Diagnostik (Symptomatik, Bildverfahren).

Der häufig auftretende Abfluss über die V. ophthalmica superior verursacht fast immer ophthalmologische Symptome wie einen pulsierenden Exophthalmus, Ptose, Chemosis, sekundäres Glaukom und eine venöse Schädigung der Retina mit Sehverlust. In erster Linie aufgrund der Symptomatik, die in aller Regel die Augen betrifft, stellen sich die Patienten beim Augenarzt vor.

Zur weiteren Abklärung sollte eine MRT mit MRA sowie mit dünn-schichtiger Darstellung des Orbita mit dem Nachweis einer asymmetrischen Verdickung des Sinus cavernosus und die

Ektasie der ipsilateralen V. ophthalmica superior oder bilateral über den Sinus intercavernosus (Abbildung 14).

Die Computertomographie konnte die Dilatation der V. ophthalmica superior nachweisen und auch in der CTA lässt sich in der arteriellen Phase die venöse Drainage über den Sinus cavernosus und die V. ophthalmica superior erkennbar sein (Abbildung 14).

Die DSA ist der Goldstandard zur Diagnosestellung. Zur genaueren Charakterisierung einer Fistel ist daher die Darstellung der ACI und ACE sowie der AV erforderlich, um die zuführenden Gefäße genau abgrenzen zu können (81).

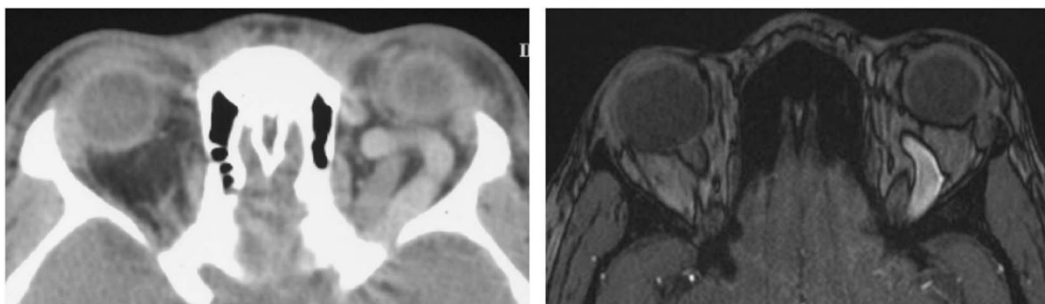


Abbildung 14: Links zeigt eine CTA mit dem Nachweis einer dilatierten Vena ophthalmica superior; rechts zeigt eine MR bei TOF mit dem korrespondierenden Befund der CCT (30).

3.4.4 Barrow Einteilung.

Sie können nach drei Kriterien eingeteilt werden: 1) pathogenetisch in spontane oder traumatische Fisteln; 2) hämodynamisch in High-Flow- oder Low-Flow-Fisteln; und 3) angiographisch in direkte oder durale Fisteln.

Nach Barrow werden 4 verschiedene Typen (2) unterscheiden:

- *Typ A:* handelt es sich um eine direkte Fistel der ACI und den Sinus cavernosus ohne Beteiligung der A. carotis externa. Dieser Typ entsteht in aller Regel traumatisch oder im Rahmen einer Aneurysmaruptur in den Sinus cavernosus. Oftmals zeigt sich hier ein großes Shuntvolumen.
- *Typ B:* handelt es sich um meningeale Äste der ACI.
- *Typ C:* um meningeale Äste der ACE, die zu einer pathologischen Verbindung führen.
- *Typ D:* handelt es sich um sog. komplexe Fisteln, hier tragen Äste der ACI und ACE zum Shuntvolumen bei und es können auch meningeale Äste der Aa. carotis interna und externa der Gegenseite beteiligt sein (Abbildung 15).

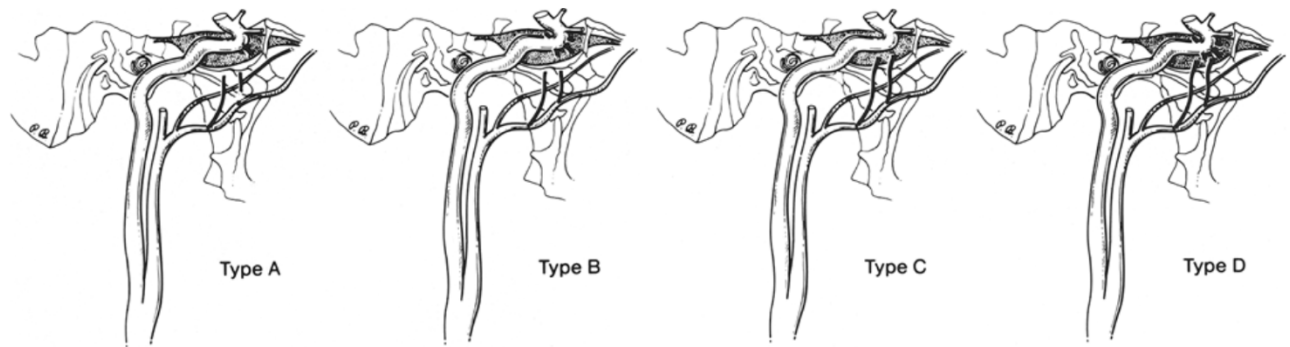


Abbildung 15: Illustration anatomisch-angiographischer Kategorien von SCF. Typ-A-Fisteln sind direkte Shunts zwischen der ACI und dem CS; Fisteln vom Typ B, C und D sind durale Shunts. Typ B sind solche zwischen meningealen Ästen der ACI zum CS; Typ C sind solche zwischen meningealen Ästen der ACE zum CS; Typ D sind diejenigen zwischen meningealen Ästen sowohl der ACI als auch der ACE zum CS (2).

3.4.5 Therapie.

Die Behandlungsoptionen für die SCF umfassen: die konservative Beobachtung, die Nutzung von intraokularen Drück-senkenden Mitteln, die intermittierende Kompression der ipsilateralen ACI oder der Vena ophthalmica superior (OSV), die endovaskuläre Intervention und die stereotaktische Radiochirurgie.

Da bis zu 70 % der SCF aufgrund einer sich nach posterior ausbreitenden lokalen Thrombose des OSV spontan schließen, sind die Beobachtung und die konservative Behandlungstechniken nicht nur akzeptabel, sondern auch die bevorzugten Behandlungsansätze für viele Fällen ohne Hochrisiko. Anfänglich kann ein spontaner Verschluss mit einer Exazerbation der klinischen Symptome und Zeichen einhergehen. In dieser Situation können Patienten eine erneute Angiographie benötigen. Wenn ein invasiver Eingriff nicht gerechtfertigt ist, können Patienten Okklusionstechniken wie externe manuelle Komprimierung der ACI anwenden, um die Auflösung des SCF zu fördern. Mit der kontralateralen Hand drückt der Patient die ACI auf der betroffenen Seite und senkt so den Karotisdruck durch die Fistel. Die Kompression wird mehrmals pro Stunde wiederholt, zunächst für 10 Sekunden mit jeder Wiederholung. Die Initiierung der Karotiskompression ist bei Patienten mit einer arteriosklerotischen Karotiserkrankung kontraindiziert, da bei ihnen bereits ein Schlaganfallrisiko aufgrund unzureichender Karotisdurchblutung und embolischer Komplikationen besteht.

Indikationen für eine Intervention sind: unkontrollierbarer intraokularer Druck, unaufhörliche Diplopie, schwere Proptosis mit Hornhautexposition, Optikusneuropathie, retinale Ischämie, schwerer Bruit und kortikaler Venenabfluss aus der Fistel (32).

Die Therapie über eine Intervention ist in erster Linie endovaskulär (81). Die Behandlung ist grundsätzlich ein Gebiet der interventionellen Neuroradiologie. Das Prinzip besteht in der Okklusion des venösen Sinus durch transvenös oder transarteriell, um den Shunt zu

unterbrechen, oder im Verschluss der zuführenden arteriellen Gefäße, um den Zufluss zu unterbinden.

Der venöse Zugang mit Verschluss des betroffenen Sinus cavernosus zeigt sich als das relevanteste Ziel. Ein elegantes und multidisziplinäres Verfahren wird oft verwendet: die Embolisation mittels Coiling über die Vena ophthalmica, mit der multidisziplinären Zusammenarbeit mit den Kollegen der Augenklinik.

Die transarteriellen Embolisation konfrontiert oft das Problem, dass die kleinen Feeder nicht verschlossen werden können und daher die Fistel nicht suffizient ausgeschaltet werden kann. Wenn ein endovaskulärer Zugang nicht möglich ist oder nicht erfolgreich war, kann eine stereotaktische Radiochirurgie in Betracht gezogen werden. Bei einer therapeutischen Strahlendosis von 20–50 Gy führt die Radiochirurgie zu einer Verletzung des Zielgefäßes und damit zur Verödung des Gefäßlumens. Es hat den Vorteil, dass es weniger invasiv ist als die endovaskuläre Embolisation, obwohl der Behandlungseffekt um mehrere Monate verzögert wird, was das Verfahren für Patienten mit einem Risiko für eine akute visuelle oder neurologische Dekompensation ungeeignet macht (32).

3.4.6 Embolisation.

Die endovaskuläre Behandlung ist die erste Wahl und kann transarteriell oder transvenös durchgeführt werden. Die Embolisation wird mit Spiralen (Coils), Acrykleber oder Onyx durchgeführt, einzeln oder in Kombination verwendet. Die Flow-Diverter können auch allein oder in Kombination mit Spiralen verwendet werden. Pathologische Studien haben gezeigt, dass die Injektion von Acrykleber eine akute Entzündungsreaktion im betroffenen Gefäß auslöst und führt zu einer Wandangioneekrose. Diese Reaktion folgt eine chronische granulomatöse Vasculitis, die zur Dauerhaftigkeit des Behandlungseffekts beiträgt. Im Vergleich zu Acrykleber ist Onyx kohäsiver und polymerisiert langsamer. Diese Eigenschaften ermöglichen es dem Neurointerventionisten, langsam oder sogar diskontinuierlich in den Sinus cavernosus zu injizieren, was zu einer verbesserten Genauigkeit führt, und die Notwendigkeit wiederholter Katheterisierungen reduziert.

Die endovaskuläre Behandlung von den indirekten SCF hat eine geringere Erfolgsrate und ein höheres Komplikationsrisiko im Vergleich zur Behandlung von den direkten SCF. Mit der Verwendung von Onyx hat sich jedoch der Erfolg des transarteriellen Ansatzes bei der Behandlung von den indirekten SCF erhöht (32, 81)

4. PATIENTEN UND METHODE

4.1 Patientenkollektiv

Diese Studie hat die Angaben von 155 Patienten mit der Diagnostik von intrakraniellen vaskulären Malformationen in 2 Krankenhäusern erfasst. Das Kollektiv bestand aus den folgenden Merkmalen:

- **Zeitraum:** 1. Oktober 2003 bis 15. Juli 2009.

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden (UKD): Vom 1. Oktober 2003 bis 14.07.2005.

Uniklinikum Saarland in Homburg-Saarland (UKS): Vom 15.07.2005 bis 15.07.2009:

- **Standort:**

UKD: 69 (davon 50 AVM).

UKS: 86 (davon 57 AVM).

- **Die Altersdurchschnitt der Diagnostik** aller Patienten mit einer vaskulären Malformation für den Zeitpunkt der Diagnose wird 49 Jahre alt (minimales Alter: 0 Jahr; maximales Alter: 89 Jahren).
- **Die Altersdurchschnitt der Diagnostik** aller Patienten mit einer AVM wird 44 Jahre alt (minimales Alter: 0 Jahr; maximales Alter: 82 Jahren).
- **Verteilung der KVM nach Geschlecht:** Von allen Patienten mit der Diagnostik einer vaskulären Malformation, 83 (53,6%) waren Männer und 72 (46,4%) waren Frauen.
- **Verteilung der AVM nach Geschlecht:** Von allen Patienten mit der Diagnostik einer AVM, 57 (53,3%) waren Männer und 50 (46,7%) waren Frauen.
- **Intrakranielle vaskuläre Malformationen:**
 - 1- Arteriovenöse Malformationen (AVM): 107
 - 2- Durale arteriovenöse Fistel (DAVF): 36
 - 3- Carotis-Sinus cavernosus Fistel (SCF): 11
 - 4- Anomalie der Vena Galeni: 1 (diese wurde von unserer Analyse ausgeschlossen).

Es wurden intrakranielle vaskuläre Malformationen eingeschlossen, dass sie potenziell mittels endovaskulären Verfahren behandelbar sind:

- 1- Zerebrale AVM
- 2- Durale AV-Fistel
- 3- Carotis-Sinus-cavernosus Fistel

Insgesamt wurden 96 Patienten mit einer reinen AVM, 6 Patienten mit einer AVM und einem assoziierten Aneurysma, 5 Patienten mit einer AVM und einer assoziierten DAVF, 36 Patienten mit einer DAVF und 11 Patienten mit einer SCF in dieser Studie einbezogen (Abbildung 16).

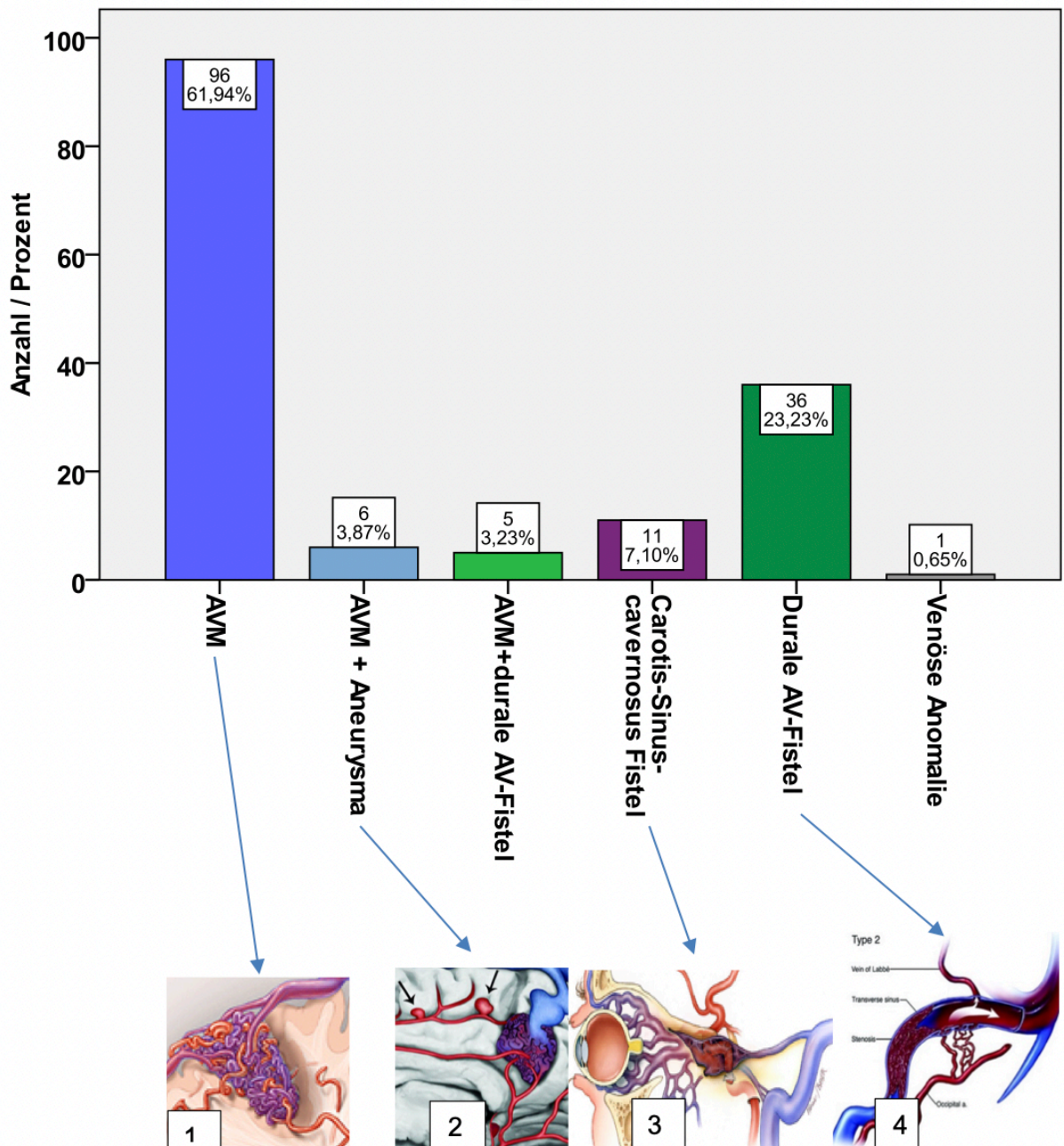


Abbildung 16: Verteilung der Patient-Diagnostik des Kollektivs: 1- AVM (100), 2- Aneurysmen Associated mit AVM (62), 3- SCF (105), 4- DAVF (23).

	Häufigkeit	Prozent (%)
AVM	96	61,9%
AVM + Aneurysma	6	3,9%
AVM + durale AV-Fistel	5	3,2%
Carotis-Sinus-cavernosus Fistel	11	7,1%
Durale AV-Fistel	36	23,2%
Venöse Anomalie	1	0,6%
Total	155	100,0%

Tabelle 2: Verteilung des Kollektivs nach Diagnostik.

Es wurde für den Ziel dieser Dissertation nur die Patienten mit der Diagnostik von zerebralen AVM analysiert. In diesem Sinne wurden 107 Patienten erfasst: 96 AVM, 5 AVM mit assoziierten Aneurysmen und 6 AVM plus DAVF.

4.2 Daten und Datenbank.

Bei der vorliegenden Dissertation handelt es sich um eine nicht randomisierte Datenerfassung. Die Datenbank wurde prospektiv entwickelt und die Patienten-Daten wurden retrospektiv bewertet.

4.2.1. Daten.

Für die Sammlung aller Patientendaten wurde jede klinische Akte der Patienten analysiert, unter die schriftliche Autorisation des Chefs der neuroradiologischen Abteilungen vom UK-Dresden, Herrn Professor Dr. R. vom Kummer sowie vom Uniklinikum Saarland in Homburg, Herrn Professor Dr. Reith.

Die Datenerhebung wurden über Angiographie-Briefen- und digitale Bilder, Arztbriefe, radiologische Verlaufsbefunde, chirurgischen Berichten und im Bedarfsfall alte archivierte und auswärtige Patientenakten realisiert.

Die prospektive Beobachtung (ab dem 01.10.2003) werden bei einigen Patienten bis zum Maximum 4 Jahre durchgeführt (mit einem gemeinsamen Durchschnitt von 0,6 Jahre).

Einige Patienten zum Zeitpunkt des Einschlusses in dieser Studie hatten schon eine vorherige Diagnose und Therapie für eine bekannte AVM und bei Ihnen der retro- und prospektive Verlauf wurde bis zu maximal 25 Jahren retro- und prospektiv beobachtet (Durchschnitt 1,7 Jahre).

4.2.2. Datenbank

Die retrospektiv erhobenen Daten über das Patientenkollektiv wurden in mehreren Excel-Tabellen eingegeben, sortiert und archiviert. Diese Tabellen werden über einen einzelnen eindeutigen Patienten-ID-Nummer verknüpft.

Insgesamt wurden **1296** Variablen mit Aspekten von Demographie, Anamnese, radiologische Untersuchungen, Prozedere, klinischer Verlauf, Outcome, Kosten, Behandlungen und Stationierungen der Patienten gesammelt.

Die Datenbank bestand aus verschiedenen Tabellen, die mit den folgenden Titeln identifiziert wurden:

1. Intrakranielle vaskuläre Malformationen - Konzentrierende Daten:

Die Daten wurden einmalig pro Patienten eingegeben. Es wurden insgesamt 18 Blätter gestellt:

- 1.1. **Daten der Patienten:** 23 Variablen (Zum Beispiel Name und Vorname, Geburtsdatum, Adresse, Alt der Patient bei der Diagnostik).
- 1.2. **Lokalisation:** 10 Variablen.
- 1.3. **Symptomatik:** 52 Variablen.
- 1.4. **Risikofaktoren:** 51 Variablen.
- 1.5. **Neurologischer Zustand-Verlauf:** 49 Variablen.
- 1.6. **Angio-Architektur:** 91 Variablen.
- 1.7. **Bildgebung:** 9 Variablen.
- 1.8. **Behandlung:** 17 Variablen.
- 1.9. **DSA- Embolisation:** 111 Variablen.
- 1.10. **Chirurgie:** 41 Variablen.
- 1.11. **Blutung:** 39 Variablen.
- 1.12. **Kosten Embolisation und Diagnostik:** 24 Variablen.
- 1.13. **Angio-Architektur Verlauf:** 18 Variablen.
- 1.14. **Klinischer Verlauf:** 19 Variablen.
- 1.15. **Stationäre Tage:** 30 Variablen.
- 1.16. **Nachblutungen:** 12 Variablen.
- 1.17. **Therapie und Diagnose- Kosten:** 13 Variablen.
- 1.18. **Zeit-Therapie:** 9 Variablen.

Die Summe aller Variablen beträgt insgesamt **618**.

2. Intrakranielle vaskuläre Malformationen- Daten Bank:

Hiermit wurde es jede Bildgebung- und Sitzung einer Therapie-Art für jeder einzelner Patient ausführlich registriert und dokumentiert, das heißt, mit mehrmaligen Angaben pro Patienten und dem entsprechenden ID-Nummer.

Es wurden insgesamt 13 Blätter erhoben:

- 2.1. **Alle CCT:** 20 Variablen.
- 2.2. **Alle MRT:** 63 Variablen.
- 2.3. **Angiographie-Leistung:** 178 Variablen. Hier wurden die technischen Daten und alle Information über die Materialien von jeder zerebralen Angiographie (inklusive Kosten) eingetragen.
- 2.4. **Angiographie- Ergebnis:** 174 Variablen. Hier wurde die reine diagnostische radiologische Information sowie die Daten der Architektur der Läsionen eingetragen.
- 2.5. **Embolisation:** 61 Variablen wie: Sitzungen, verwendetes Material, Durchmesser Verlauf der Läsionen, gerechnete Verschlussrate und Spetzler-Martin Klassifikation.
- 2.6. **Transkranieller Ultraschall:** 10 Variablen.
- 2.7. **Alle konventionellen Aufnahmen:** 10 Variablen.
- 2.8. **Alle diagnostischen Verfahren:** 13 Variablen.
- 2.9. **Operationen (Mikrochirurgie):** 45 Variablen.
- 2.10. **Bestrahlung:** 19 Variablen.
- 2.11. **Alle Behandlungen:** 37 Variablen.
- 2.12. **Lokalisation:** 19 Variablen.
- 2.13. **Zustand nach Entlassung:** 29 Variablen.

Die totale Summe aller Variablen beträgt insgesamt **678**.

3. Zusammenfassung:

Aus den selektierten Daten der Patienten in den beiden vorhergehenden Tabellen wurde diese Tabelle erstellt. Diese Tabelle erfasste insgesamt **552** Variablen.

Insgesamt wurden **150** Variablen mit Merkmalen wie Demographie, Anamnese, Prozedere, Outcome und dem klinischen Verlauf der Patienten orientierend ausgewählt und gesammelt, um die Realisation der gezielten Analyse zu erreichen.

Aus dem **150** Variablen wurden nach der Fragestellung-Zielsetzung dieser Dissertation die **50** relevantesten Variablen verwendet. Diese werden in der folgenden Tabelle sortiert und aufgelistet:

1- Eindeutige ID und Filter:

Block	Sub-block	Variable	Datentyp	Ausprägungen	Beschreibung
ID		Id Patient	Stetig	1 bis 155	Es wurde 155 Patienten eingeschlossen. Jeder Patient hat ein individueller ID-Nummer
Filter		Diagnostik	Kategorisch	0=AVM, 1=AVM+Aneurysma, 2=AVM+Durale AV-Fistel, 3=Carotis-Sinus cavernosus Fistel 4=Durale AV-Fistel 5=Venöse Malformation	Feste Einstellung des Artes der vaskulären Malformation. Es wurde am Ende nur die Patienten mit Diagnostik „0“, „1“ und „2“ verwendet.

Tabelle 3: ID und Diagnostik der Patienten.

2- Demographie:

Block	Sub-block	Variable	Datentyp	Ausprägungen	Beschreibung
Baseline	Demographie	Alter	Stetig	Alter als absolute Nummer	Alter, welche der Patient in der Datenbank eingeschlossen wurde.
		Geschlecht	Dichotomisch	0= weiblich, 1= männlich	Geschlecht des Patienten
		Krankenhause	Dichotomisch	0= UKD, 1= UKS	Krankenhause, wo der Patient behandelt wurden
		Art von Anmeldung	Kategorisch	0= Notfall, 1= elektiv	Es ist der Patient als Notfall übernommen oder als elektiver Fall

Tabelle 4: Demographie der Patienten

3- Anamnese:

Block	Sub-block	Variable	Datentyp	Ausprägungen	Beschreibung
Anamnese	Symptome	Blutung	Dichotomisch	0= keine, 1=betroffen	Mit einer intrakraniellen Blutung aufgetreten
		Fok.neur.Defizits ohne Blutung	Dichotomisch	0= keine, 1=betroffen	Neurologische Defizit ohne Blutung
		Kopfschmerzen	Dichotomisch	0= keine, 1=betroffen	Als Hauptsymptom
		Krampfanfall	Dichotomisch	0= keine, 1=betroffen	Als Hauptsymptom
	Scala	Ranking Scala Eintritt	Dichotomisch	0 (Gesund) bis 6 (Tot)	Neurologischer Zustand an der Anmeldung
		Barthel Eintritt	Dichotomisch	0 bis 100 (<20 Punkten= Korporale Unfähigkeit des Patienten, 100= Normal)	Neurologischer Zustand an der Anmeldung

Tabelle 5: Anamnese mit Symptomen und neurologische Skalen.

4- Angio-Architektur:

Block	Sub-block	Variable	Datentyp	Ausprägungen	Beschreibung
Angioarchitektur		Spetzler-Martin Grading-AVM	Kategorisch	Intervall: [1,5] (1= wenig komplexe Läsion, 5= sehr komplexe Läsion zu behandeln)	Spetzler-Martin Skala nach: Größe, eloquente Lokalisation und venöse Drainage der Läsion
		Lokalisation nach Tentorium	Kategorisch	0= supra, 1= infra, 2= supra und infra	Supra- oder infratentoriell lokalisiert
		Anzahl der Feedern Hauptarterie AVM 1	Stetig	Absolute Nummer	Anzahl von Arterien, dass die Läsion versorgen
		Anzahl der drainierten Venen AVM 1	stetig	Absolute Nummer	Anzahl von Venen, dass die Läsion dränieren
		Venöse Ektasie AVM 1	Kategorisch	0=keine, 1= betroffen, 2= Keine Information	Dilatierte dränierende Vene
		venöse Stenose AVM 1	Kategorisch	0=keine, 1= betroffen, 2= Keine Information	Stenosierte dränierende Vene
		Aneurysma in Nidus AVM 1	Kategorisch	0=keine, 1=betroffen, 2= SCF oder DF, 3= Keine Information	Nachweis von Aneurysma innerhalb der Nidus der Läsion
		Arterielle Aneurysmen in anderen Lokalisationen AVM 1	Kategorisch	0= keine, 1=betroffen	Aneurysma in anderer Lokalisation als die AVM
		Venöse Aneurysma	Dichotomisch	0=keine, 1= betroffen, 2= Keine Information	Aneurysma in der drainierenden Vene

Tabelle 6: Angiographischen Merkmalen der AVM.

5- Behandlung:

Block	Sub-block	Variable	Datentyp	Ausprägungen	Beschreibung
Behandlung	A. Art Beh	Art von Behandlung	Kategorisch	0= Embolisation, 1=OP, 2=Bestrahlung, 3=Konservativ, 4=Fistel-Op, 5= Embolisation+OP, 6=Embolisation+Fistel-OP, 7= Embolisation+Bestrahlung, 8= AVM-OP+Bestrahlung, 9= Embolisation+OP+Bestrahlung	Therapie-Modalität durchgeführt
	B. Embolisation	Voll- oder partielle Embolisation der Fistel/AVM	Kategorisch	0=Keine Embolisation, 1=Partielle Emb., 2=Volle Emb., 3=Spontan thrombosiert	>95% Okklusion= voll embolisiert.
		Ungefähr Welche Teil embolisiert AVM 1	Stetig	Prozent von Okklusion	Optische Einschätzung der Okklusion im Prozent
		Okklusion_Durchmesser	Prozent	Prozent von Okklusion	Okklusion nach maximalem Durchmesser des Nidus der Läsion
		Okklusion_Volumen	Prozent	Prozent von Okklusion	Okklusion nach gerechnetem Volumen der Läsion
		Nur Onyx	Dichotomisch	0= keine, 1=betroffen	Nutzung von Onyx als Embolisat
		Nur HL	Dichotomisch	0= keine, 1=betroffen	Nutzung von Histoacryl/Lipiodol als Embolisat
		Wie viel Sitzungen	Stetig	Absolute Nummer	Viel Embolisation-Sitzungen insgesamt gemacht wurden
	C. Komplikationen	Neuen Symptomen nach Behandlung	Kategorisch	0= Keine, 1= betroffen, 2= tot	Neuen Symptomen nach der bestimmten Therapiemodalität
		Nachblutung nach Behandlung	Dichotomisch	0= keine, 1=betroffen	Blutung nach der gewählten Behandlung
		Interventionell bedingte Neurologische Komplikationen	Kategorisch	0=keine, 1= Blutung innerhalb von 48 Stunden, 2= Perprocedurale Blutung, 3= Perprocedurale Blutung+Infarkt mit bleibendem neurologischem Defizit, 4= Infarkt mit temporalem neurologischen Defizit, 5= Infarkt mit bleibendem neurol. Defizit, 6= Zerebrales Ödem	Ischämische oder blutige Komplikationen mit temporalem oder bleibendem neurol. Defizit nach der Embolisation
		Op_bedingte Neurologische Komplikationen	Kategorisch	0= Keine, 1= Anton-Syndrom, 2= Blutung innerhalb von 48 Stunden, 3= Infarkt mit bleibendem Defizit	Ischämische oder blutige Komplikationen mit temporalem oder bleibendem neurol. Defizit nach der Chirurgie

Tabelle 7: Behandlungen der AVM und Komplikationen.

6- Klinischer Verlauf:

Block	Sub-block	Variable	Datentyp	Ausprägungen	Beschreibung
Klinischer Verlauf		Letzte Ranking	Kategorisch	0 (Gesund) bis 6 (Tot)	funktionelle klinischer Zustand nach der Behandlung
		Letzte Barthel	Kategorisch	0 bis 100 (<20 Punkten= abhängige Patient, 100= Normal)	funktionelle klinischer Zustand nach der Behandlung
		Verlauf der initialen Symptome	Kategorisch	0= unverändert, 1= Besserung, 2= Verschlechterung, 3= Tot	Verhalten der Initialen Beschwerden
		Neuen Symptomen nach Behandlung	kategorisch	0= Keine, 1= betroffen, 2= tot	Neuen Symptomen nach der bestimmten Therapiemodalität
		Nachblutung nach Behandlung	Dichotomisch	0= keine, 1=betroffen	Blutung nach der gewählten Behandlung
		Besserung nach Behandlung	kategorisch	0= keine, 1=Asymptomatisch, 2=Geringe Besserung, 3= Mäßige Besserung, 4=Unverändert gut, 5= Komplette Besserung, 6= Tot	Gradierung der Besserung, wenn der Fall war
	Index I	Outcome_Zustand	[0,8]		

Tabelle 8: Klinischer Verlauf der AVM-Patienten.

7- Risikofaktoren:

Block	Sub-block	Variable	Datentyp	Ausprägungen	Beschreibung
Risikofaktoren		Übergewicht	Dichotomisch	0=<25 keine, 1= >25 Übergewicht	Übergewicht nach IMC
		Arterielle Hypertonie	Dichotomisch	0= keine, 1=betroffen	Arterielle Hypertonie als Risikofaktor
		Diabetes	Dichotomisch	0= keine, 1=betroffen	Diabetes Typ 1 oder 2 als Risikofaktor
		Herzerkrankungen	Dichotomisch	0= keine, 1=betroffen	Herzerkrankung (Ischämie, Herzrhythmusstörung, Klappe-Störungen, Herzversagen)
		Hyperlipoproteinämia	Dichotomisch	0= keine, 1=betroffen	Hyperlipidämie als Risikofaktor
		Depression	Dichotomisch	0= keine, 1=betroffen	Depression als Risikofaktor
		Allergie	Dichotomisch	0= keine, 1=betroffen	Bekannte Allergie als Risikofaktor
		Rauchen	Dichotomisch	0= keine, 1=betroffen	Tabak rauchen als Risikofaktor (ohne Quantifizierung)
		Alkoholabusus	Dichotomisch	0= keine, 1=betroffen	Alkoholabusus als Risikofaktor (ohne Quantifizierung)
		Drogenkonsum	Dichotomisch	0= keine, 1=betroffen	Drogenkonsum als Risikofaktor (ohne Quantifizierung und ohne Spezifische Art von Drogen)
		Antibabypille/Subkutan	Dichotomisch	0= keine, 1=betroffen	Antibabypille als Risikofaktor
		Index II	Risiko_Index (Aus Risikofaktoren)	Stetig	Intervall: [0,11]

Tabelle 9: Risikofaktoren.

Einige Variablen werden für eine bessere Übersicht und Auswertbarkeit zusammengefasst. Diese werden als folgende aufgelistet:

Art von Behandlung	#	Art von Behandlung K	#
0	30	Emb	30
1	12	Emb Komb	44
2	6	Keine Emb	33
3	14	Gesamtergebnis	107
5	32		
7	10		
8	1		
9	2		
Gesamtergebnis	107		

- 0= Interventionelle (embolisación)
- 1= AVM-Exstirpation (cirugía)
- 2= Bestrahlung (radiación)
- 3= Konservativ (conservador)
- 5= Interventionelle+AVM-Exstirpation (embolisación y cirugía de las AVM)
- 6= Interventionelle+Fisteloperation (embolisación y cirugía de las AV-Fistulas)
- 7= Interventionelle+Bestrahlung (embolisación y radiación)
- 8= AVM-Exstirpation+Bestrahlung (Cirugía de AVM y radiación)
- 9=Interventionelle+AVM-Exstirpation+Bestrahlung (embolisación, cirugía y radiación de las AVM)

Abbildung 17: Sortierung der Variable Art von Behandlung.

Die restlichen Variablen, die hier nicht berücksichtigt werden, befinden sich im ANHANG.

Zwischen den variablen befinden sich auch selbst errechnet Indizes, die sich aus verschiedenen Variablen ergeben. Diese werden wie folgt erklärt:

1- Index I: Outcome-Zustand.

Der Outcome-Zustand ist eine Klassifikation zur Beschreibung des Zustands des Patienten nach der Behandlung. Die Höhe der Punktzahl korreliert mit der Verschlechterung des geistigen sowie körperlich Zustand des Patienten. Die Berechnung ist wie folgt:

Differenz (Outcome - Income)									
Ranking		Barthel							
0= Besserung.		0= Besserung.							
1= Unverändert.		1= Unverändert.							
2= Verschlechterung/Tot		2= Verschlechterung/Tot							
Ranking	%	Barthel	%	Outcome-Zustand	%	Outcome-Zustand Kat.	%		
0	41,1%	0	42,1%	0	41,1%	1_Besserung	41,1%		
1	41,1%	1	37,4%	1	0,9%	2_Unverändert	38,3%		
2	17,8%	2	20,6%	2	37,4%	3_Nicht Besserung	20,6%		
Gesamt	100,0%	Gesamt	100,0%	3	2,8%	Gesamt	100,0%		
				4	17,8%				
				Gesamt	100,0%				

Abbildung 18: Kategorien Variable Outcome-Zustand.

Dieser Index kann Werte zwischen min: 0 und max.: 4 annehmen. Der Wert 0 deutet auf eine eindeutige Besserung des Patienten hin.

2- Index II: Initialer Zustand (Aus Symptom + Scala).

Der initiale Zustand ist eine Klassifikation zur Beschreibung der Symptome sowie der neurologischen Beeinträchtigung der Patienten, wenn sie in diese Studie eingeschlossen wurden. Die Höhe der Punktzahl korreliert sich mit einem schlechten Zustand des Patienten.

Initial_Zustand									
Blutung	%	Fok.neur.Defizits ohne Blutung	%	Kopfschmerzen	%	Krampfanfall	%		
0	50,5%	0	84,1%	0	72,0%	0	94,4%		
1	49,5%	1	15,9%	1	28,0%	1	5,6%		
Gesamt	100,0%	Gesamt	100,0%	Gesamt	100,0%	Gesamt	100,0%		
Initial_Zustand	%	Initial_Zustand_K	%						
0	29,9%	1_Gut	29,9%						
1	43,9%	2_Mittel	43,9%						
2	23,4%	3_Nicht Gut	26,2%						
3	2,8%	Gesamt	100,0%						
Gesamt	100,0%								

Abbildung 19: Kategorien Variable Initial_Zustand.

- 3- FLAIR-Sequenz (Fluid Attended Inversion Recovery): um akute Blutungen, Gliosen oder Hirnödemen auszuschließen.
- 4- Susceptibility weighted imaging (SWI)/FLASH (T2*): damit konnten man alte Blutungen/Mikroblutungen sowie Kavernomen detektiert werden.
- 5- TOF (Time-of-flight): um eine native Darstellung der intrakraniellen Hirngefäßen zu bekommen.
- 6- Kontrastmittelverstärkte MR-Angiographie: um eine extra- und intrakranielle Darstellung der Hirngefäße in den arteriellen- und venösen Phasen zu erreichen und um eine frühe venöse Drainage zum Versuchen zu detektieren.
- 7- TWIST-MRA Sequenz: dynamische Darstellung der Hirngefäße in der arteriellen, parenchymatösen und venösen Phasen, um eine frühe venöse Drainage besser zum Versuchen zu detektieren.
- 8- T1-SPE nativ und mit der endovenösen Applikation von Gadolinium: damit konnten man auch die genaue anatomische Lokalisation und die Größe des Nidus der Läsion bestimmen.

Bei 7 Patienten wurden der transkranielle Ultraschall mit Doppler als Teil der Diagnose oder als kontrollierendes Verfahren im Verlauf verwendet. Von diesen 7 Patienten, 1 wurde mit dem Ultraschall im Rahmen einer intrakraniellen Blutung und konsekutive Vasospasmus evaluiert und kontrolliert und bei 1 Neugeborene als Erste Diagnosemethode verwendet. Bei den anderen 5 Patient wurde der Ultraschall als ergänzende Diagnostikmethode benutzt.

Anhand der bisher gewonnenen Informationen wurde im gemeinsam mit den Kollegen der Neuroradiologie, Neurochirurgie, Bestrahlungstherapie und Neurologie ein weiteres Vorgehen festgelegt (Abbildung 21).

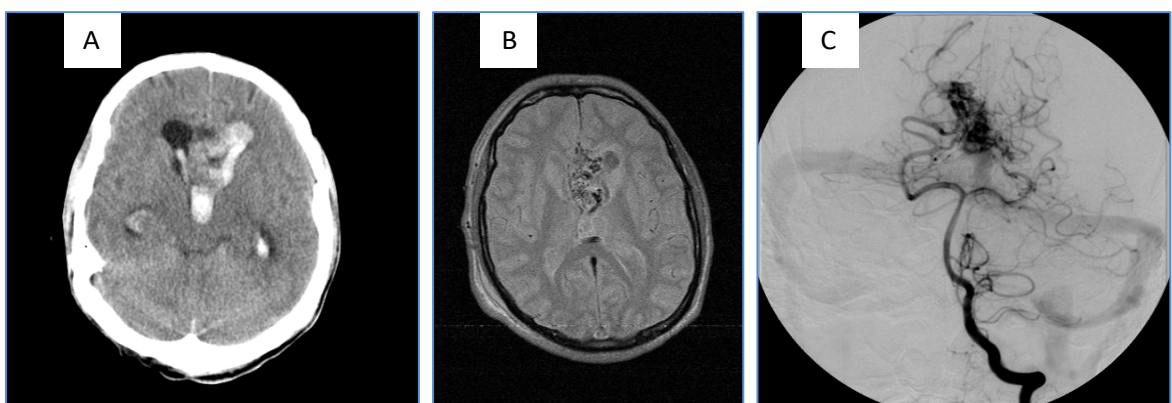


Abbildung 21: CCT (A), MR in PD- Sequenz (B) und DSA (C) bei einer AVM über die ACP bds versorgt.

Damit war eine individuelle, auf den jeweiligen Patienten zugeschnittene Therapie möglich. Die DSA-Kontrollen wurden direkt nach der Chirurgie oder 3-6 Monaten nach der endovaskulären Eingriff durchgeführt und danach einmal jährlich über 3 Jahren.

Die Geräten- Ausrüstung der 2 einzelnen Kliniken war:

1- Im Uniklinikum Dresden:

- Male Multislice-Spiral-Computertomographen Somatom (2x) (Siemens).
- 1,5-Tesla-Magnetresonanztomographen Magnetom Symphony (2x) (Siemens).
- 1 einzelne 2 Ebenen-DSA-Anlage mit 3D-Rotationsangiografie Axiom Artis (Siemens).

2- Im Uniklinikum Saarland:

- 1 Spiral-CT Toshiba Aquilion 32.
- 1,5 Tesla-MRT-Gerät Aera (Siemens).
- 3 Tesla-MRT-Gerät Skyra (Siemens).
- Biplanare DSA-Anlage Axiom Artis (Siemens).

4.3.2. Therapie

Die Behandlungsspektrum der vaskulären Malformationen war:

- Endovaskulär (Embolisation): über eine oder mehrere Sitzungen.
- Mikrochirurgie.
- Bestrahlung.
- Die Kombination von 2 oder 3 Modalitäten:
 - Präoperative Embolisation plus anschließende Chirurgie (die häufigste Variante).
 - Embolisation plus Bestrahlungstherapie.
 - Chirurgie plus Bestrahlungstherapie.
 - Embolisation plus Bestrahlungstherapie plus Chirurgie.
- Konservativ.

Die Entscheidung der Therapie wurde individuell für jeden Patient multidisziplinär diskutiert und zusammen mit der Meinung von den Kollegen der Neurochirurgie, Neurologie, Bestrahlungstherapie und Neuroradiologie entschieden.

Bei einigen Patienten konnte man auf unterschiedlichen Gründen keine Behandlung durchgeführt werden:

- 1- Ungünstige anatomische Gegebenheiten der Malformation.
- 2- Verhindertes Einbringen bzw. Fehlende sichere Verankerung des Mikrokatheters vor der Läsion.
- 3- Die Läsion war nicht erreichbar mit dem Mikrokatheter und auch ungünstig zu exstirpieren.
- 4- Keine Bestimmung der Patient.
- 5- Schlechter klinischer Zustand der Patient.

4.4. Technik der endovaskulären Therapie und Embolisation-Materialien.

Alle Interventionen würden unter volle Narkose durchgeführt. Nach der Lagerung des Patienten in der Rückenlage auf dem Angioanlage-Tisch und die Einleitung der Intubationsnarkose erfolgte unter sterilen Bedingungen die Punktion der A. femorales, um die Lagerung einer kurzen 5-F oder 6-F-Gefäßschleuse.

Ein Führungskatheter (Envoy 5- oder 6-F) wird mit Hilfe eines *hydrophilen* Führungsdrahtes (von der Firma Terumo) in die Arterie carotis interna bzw. die Arterie vertebralis gelegt und dann unter Durchleuchtung und Jod- Kontrastmittel-Gabe die Kontrastierung der vaskulären Malformation in 3 Phasen: arteriell, parenchymatös und venös, unter Einstellung des Geräts bei 6 Bilder/Sekund. Nun müssen entsprechend der Lokalisation der Malformation bei dem „Road-Map-Technik“ als Referenzbild unter Durchleuchtungskontrolle hinterher über einen Mikrodraht (Tabelle 10) einen Mikrokatheter (Tabelle 11) superselektiv am Nidus oder Shunt der Läsion eingebracht werden.

Firma	Bezeichnung	Dicke	Länge
Microvention	Traxcess 14	0.014''	200cm
	Traxcess 14Ex		
BostonScientific	Choice PT	0.014''	195cm
	Synchro	0.014''	200cm
			300cm
	Synchro - 10	0.010''	200cm
			300cm
	Transend	0.010''	205cm
300cm			
Transend Ex	0.014''	205cm	
		300cm	
ev3/Concentrics	Silverspeed	0.010''	200cm
	Mirage	0.008''	200cm
Cordis	AGILITY-10	0.010''	195cm
	AGILITY-14	0.014''	205cm

Tabelle 10: Mikrodrähte

Über den liegenden Mikrokatheter werden rasch aushärtende Kunststoffe im AVM-Nidus unter ständige Durchleuchtungskontrolle injiziert. Hinsichtlich des Embolisationsmaterialies gibt es unterschiedliche Sorten, die sich bezüglich der Art der Läsion unterscheiden konnten. Braucht man flüssigen embolisierenden Substanzen, um den Nidus der Läsion zu erreichen zum

Verschließen, welche sich von der Viskosität und Geschwindigkeit um Fest zu werden unterscheiden können:

1. **Zyanoacrylate (Histoacryl-Lipiodol):**

Eine Mischung aus Histoacryl und Lipiodol bei einem Verhältnis von 1:3 bietet eine optimale Fließeigenschaften und Polymerisationszeit von ca. 7 Sekunden sowie eine hervorragende Kontrast-Definition. Dieses Gemisch kann ideal verwendet werden, mit einem minimalen Risiko, wenn mit einer 40% Glucose-Lösung verwendet wird (Abbildung 22). Alle Patienten vom UKD wurden mit dieser Substanz behandelt.

Firma	Bezeichnung	Dicke	Länge
ev3/Concentrics	Marathon	1.5F/2.7F	165 cm
	Echelon	1.7F/2.1F	150 cm
	Echelon 45°	1.7F/2.1F	150 cm
	Echelon 90°	1.7F/2.1F	150 cm
	Apollo 1.5	1.5F/2.7F	165 cm
	Apollo 3.0	1.5F/2.7F	165 cm
	UltraFlowHPC	1.5F	165 cm
	UltraFlowHPC	3.0F	165 cm
	Marksman	2.8F	150 cm
	Marksman	3.2F	150 cm
Balt	Sonic	1.2F/1.5F	165 cm
Microvention	Headway 17	1.7F/2.4F	150 cm
	Headway 21	2.0/2.5F	150 cm
Boston Scientific	Spinnaker Elite	1.5F/1.8F	165cm
	Tracker® Excel™-14	1.9F	105 cm, 135 cm
	Tracker®-18	2.4F	
Codman Neurovascular	Prowler 10	1.7F	150 cm
	Prowler 14	1.9F	

Tabelle 11: Mikrokatheters



Abbildung 22: Histoacryl®.

2. Ethylenvinylalkoholkopolymere (Onyx®):

Es ist ein wenig haftflüssiges Embolisationsmittel im Vergleich zum Histoacryl und wird in einem fertigen Fläschchen geliefert. Jedes Fläschchen enthält Ethylen-Vinyl- Alkohol-Copolymer, Dimethylsulfoxid (DMSO) und Tantal. Das Polymer wird in DMSO gelöst und wird in 3 verschiedenen Konzentrationen hergestellt: 6,0 % (Onyx 18), 6,5 % (Onyx 20) und 8,0% (Onyx 34). Dabei wird es auch micronized Tantalpulvers (35% wt / Vol) zur Röntgenopazität gemischt (Abbildung 23). Alle Patienten vom UKS wurden mit dieser Substanz behandelt.



Abbildung 23: Onyx® 18 (<https://europe.medtronic.com/xd-en/healthcare-professionals/products/cardiovascular/peripheral-embolization/onyx.html>).

3. Aneurysma- und DAVF-Embolisation mit ablösbarem Coiling:

Die transarterielle oder transvenöse Embolisation mittels Coils von DAVF sowie die transarterielle Embolisation von Aneurysmen ist realisierbar durch die Platzierung mehrerer verschiedenen dimensionierten Metalsspiralen in die fistelzuführenden Gefäße aus der A. carotis externa (Abbildung 24) oder innerhalb des Aneurysmas. Die Lage des Coils wird mittels DSA-Serie überprüft. Liegt das Coil gut, wird es elektrolytisch abgelöst. Im Anschluss werden noch bestehende Hohlräume des Gefäßes oder des Aneurysmas mit mehreren Spiralen ausgefüllt.

Das Ziel ist, das Lumen des Gefäßes vollständig zu okkludieren. Zur Beurteilung der Verschlussrate wird abschließend erneut eine DSA-Sequenz durchgeführt.

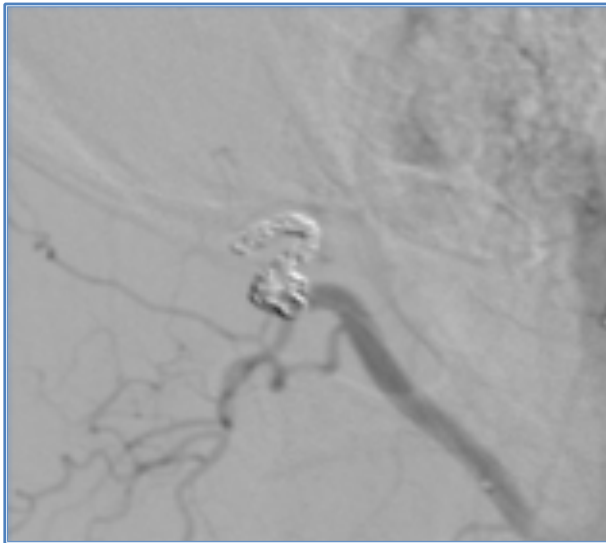


Abbildung 24: Embolisation mittels Coiling in der Arterie occipital posterior.

Folgende Coilarten wurden verwendet:

- „Bare platinum“ 2D (Firmen *Boston*, *Micrus*, *ev3* und *Dendron*)
- „Bare platinum“ 3D-Coils (Firmen *Micrus* und *Boston*)
- 360°-Coils (Firma *Boston*)
- Oberflächenmodifizierten Coils: „Matrix®“ der 1. Generation (Firma *Boston*), „Cerecyte®“ (Firma *Micrus*), „Tetris®“ und „Nexus®“ (Firma *ev3*).

Platinspiralen können eine zwei- oder dreidimensionale Form besitzen. Während 2D-

Coils in Geldrollenform vorliegen, bilden die 3D-Coils ein Körbchen aus, wodurch eine bessere „Verpackung“ gewährleistet werden soll (Abbildung 25). Das Körbchen entsteht durch eine abwechselnde „large-loop-small-loop“ Konfiguration. Die Entscheidung, welches Material benutzt wird, ist abhängig von dem Durchmesser des führenden Gefäßes der Fistel, des Durchmesser des Aneurysmas sowie des Vorliebens des behandelnden Arztes.

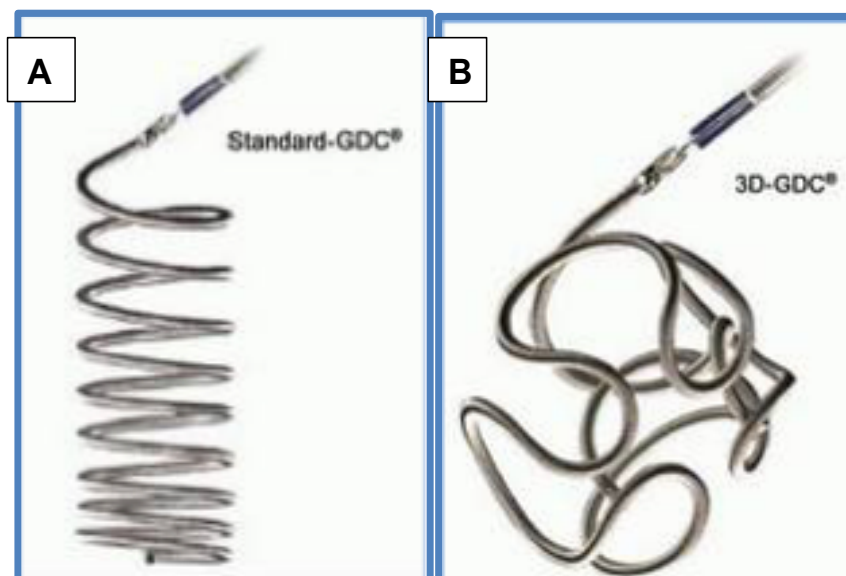


Abbildung 25: 2D-Coils (A) und 3D-Coils (B).

4.5. Beurteilung der Okklusionsrate.

Die Okklusionsrate wurde optisch anhand der Messung der Kontrastierung der Nidusgröße der AVM von Angiographiebildern direkt an der Konsole der Angioanlage beurteilt, in 2 Formen:

- 1- Bestimmung der größten Durchmesser des Nidus (17).
- 2- Mittels der Nutzung der folgenden Formel (73):

$$\text{AVM-Volumen: Höhe} \times \text{Tiefe} \times \text{Breite} \times 0,54 \text{ cm}^3$$

Man hat das anfangende Volumen des AVM gerechnet, mittels der optischen Messung in 3 Ebenen des Nidus der Läsion direkt an der Angiographie-Konsole vor und nach jeder Embolisationssitzung (Abbildung 26 und 27) (17). Die Okklusionsrate wurden unter die Subtraktion des initialen Wertes bei der Angio-Untersuchung minus den letzten Wert nach der Therapie in der Angiographie-Kontrolle gerechnet (nach die 2 obengenannten Kriterien) und auf Prozent ausgedrückt.

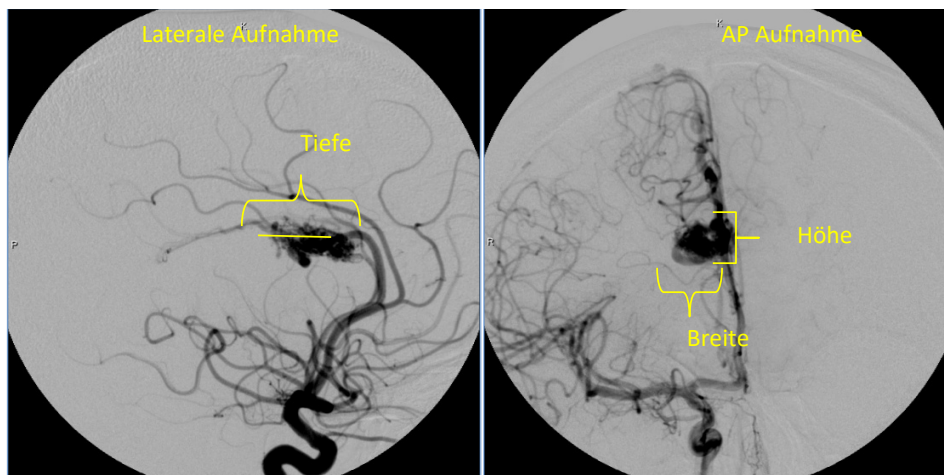


Abbildung 26: AVM über die Arterie pericallosa rechts versorgt. Messung in 3 Ebenen des Nidus.

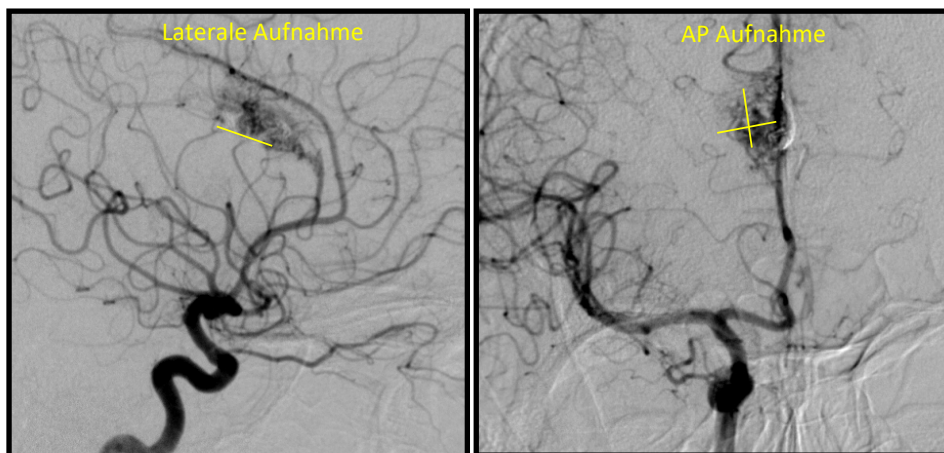


Abbildung 27: AVM nach der Embolisation. Messung in 3 Ebenen des Nidusrestes.

Der letzte Volumenwert wurde vom initialen Volumen subtrahiert und als Prozent erwähnt. Eine AVM galt als komplett okkludiert, wenn es sich nach Intervention zu mehr als 95% verschlossen zeigte. Lag die Verschlussrate unter 95% wurde dies als partielle Okklusion gewertet.

4.6. Einteilung der Malformationen und ihre Lokalisation.

Die Gradierung der Komplexität der AVM wurde mittels der Bestimmung der Spetzler-Martin-Skala durchgeführt. Diese wurde mit Hilfe der Beurteilung der DSA und MRT jeden Patienten realisiert.

AVM-Größe:

Es könnte die Größe des AVM-Nidus in der DSA (in der parenchymatöse Phase) oder in der Schädel- MRT gemessen werden. Die optische Messung über die DSA sollte immer direkt über den Monitor des Gerätes (Konsole) durchgeführt werden, um eine Genauigkeit der Werten bekommen zu können.

- Klein (< 3 cm): 1 Punkt.
- Mittel (3–6 cm): 2 Punkte.
- Groß (> 6 cm): 3 Punkte.

AVM-Lokalisation:

Es wurde in der kranialen MRT und in seltenen Fällen kranialen CT beurteilt.

- Nicht-eloquente Hirnregion: 0 Punkte.
- Eloquente Hirnregion: Sensomotorischer-, Sprach- oder visueller Cortex, Thalamus/Hypothalamus, Capsula interna, Hirnstamm, Kleinhirnstiele oder -kerne: 1 Punkt (Abbildung 28).

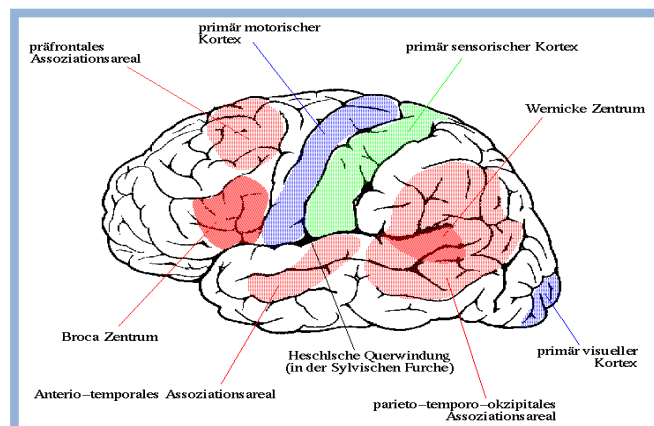


Abbildung 28: Eloquente Regionen des Hirnes.

Venöse Drainage:

Es wurde mittels der DSA in der venösen Phase und/oder MRA beurteilt.

- Oberflächige Venen: 0 Punkt (Abbildung 29).

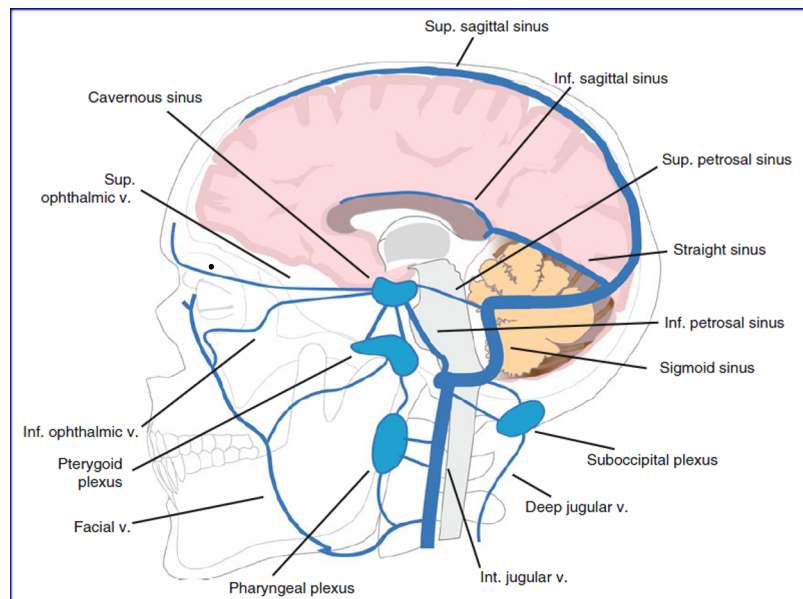


Abbildung 29: Zerebrale oberflächige venöse Drainage.

- Tiefe Venen: 1 Punkt (Abbildung 30).

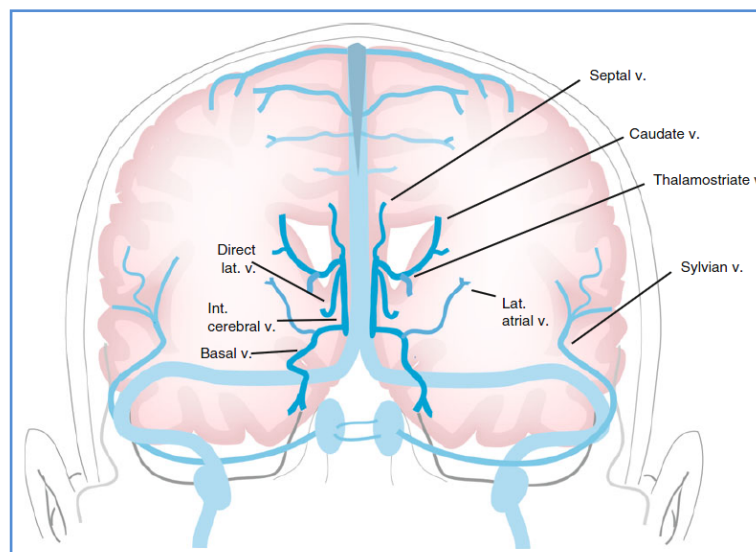


Abbildung 30: Zerebrale tiefe venöse Drainage.

Bei der Summe aller Punkte wird die Grade der Läsion von 1 (niedrige Grade) bis 5 (maximal Grade) bewertet. Jeder Fall und Befund wurden von einem erfahrenen Oberarzt oder vom Chef der Abteilung der Neuroradiologie beurteilt.

4.6.1: Beispiele des eigenen Kollektivs nach Spetzler-Martin:

Beispiel 1: AVM-Grad I nach Spetzler-Martin:

- **Größe:**

Es wurde in der parenchymatösen Phase einer DSA und auch in einer kranialen MRT (T2-Sequenz axial) beurteilt. Dieser Beispielfall beträgt 1 x 1,6 x 1,5 cm Größe (Abbildung 31), deshalb wird als „1“ bewertet (maximale Durchmesser < 3 cm).

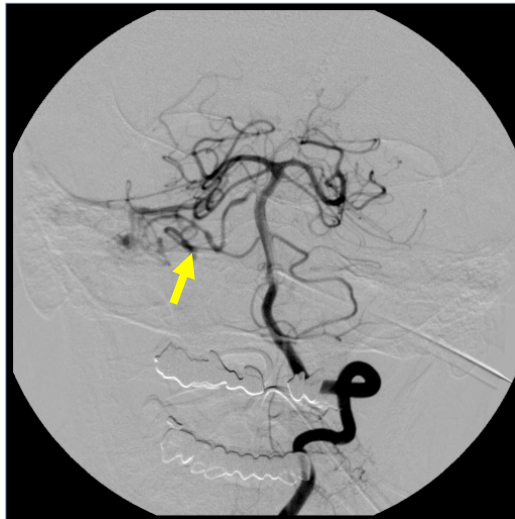


Abbildung 31: DSA in der AP-Aufnahme mit der Darstellung einer infratentoriellen AVM über die PICA rechts, AICA rechts und A cerebelli superior rechts versorgt.

- **Lokalisation:**

Diese Läsion liegt peripherisch in der rechten Kleinhirnhemisphäre, daher nicht in einer eloquenten Loge, deshalb wird als „0“ bewertet (Abbildung 32).

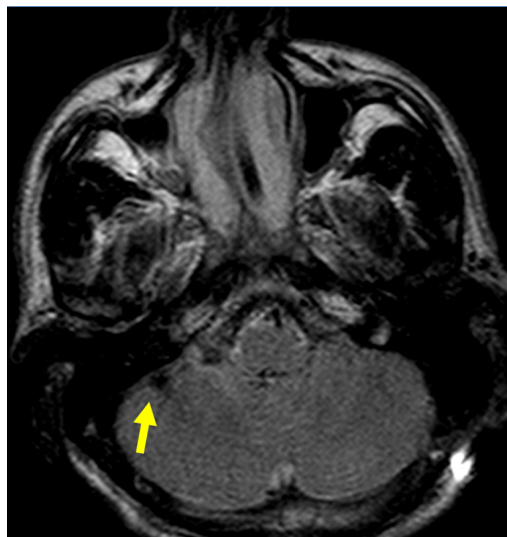


Abbildung 32: Axiale Schnitte einer kranialen MRT in der FLAIR- Sequenz.

- **Venöse Drainage:**

Die Mündung dieser AVM wird über den Sinus sigmoideus durchgeführt (Abbildung 33), daher wird als oberflächlich beurteilt und mit „0“ Punkt bewertet.

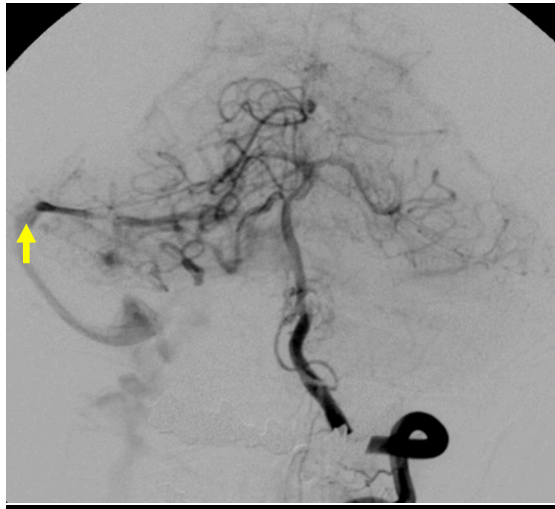


Abbildung 33: DSA AP-Aufnahme in der venösen Phase mit dem Nachweis der Mündung der AVM über den SS rechts.

Die Summe aller 3 Faktoren werden die Spetzler-Martin-Grade zu bestimmen	
Größe:	1
Lokalisation:	0
Venöse Drainage:	0
Spetzler-Martin-Grad:	1

Beispiel 2: AVM-Grad II nach Spetzler-Martin:

- **Größe:**

Es wurde in der parenchymatösen Phase einer DSA beurteilt. Der Nidus dieses Beispielfalles beträgt 2 x 1,8 x 2,3 cm Größe (Abbildung 34), deshalb wird als „1“ bewertet (maximale Durchmesser < 3 cm).

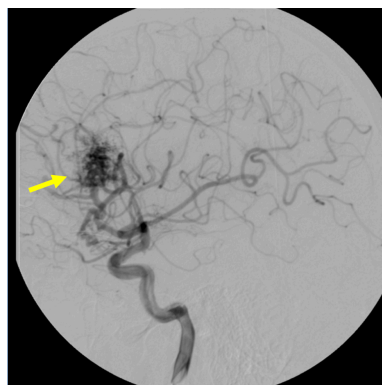


Abbildung 34: AVM über die rechte ACM versorgt (DSA seitliche Aufnahme).

- **Lokalisation:**

Diese Läsion liegt peripherisch im Cortex rechts frontal und daher als eloquente Loge beurteilt, deshalb wird als „1“ bewertet (Abbildung 35).

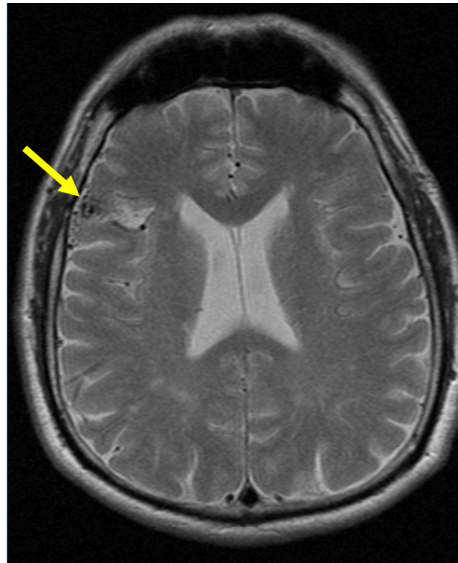


Abbildung 35: Axiale Schnitte einer kranialen MRT in der T2- Sequenz mit Darstellung einer gyral-subkortikal rechts frontal inferior gelegene AVM.

- **Venöse Drainage:**

Die Mündung dieser AVM wird über den Sinus sagittalis superior durchgeführt (Abbildung 36), daher wird als oberflächlich beurteilt und mit „0“ Punkt bewertet.



Abbildung 36: DSA AP-Aufnahme in der venösen Phase mit dem Nachweis der Mündung der AVM über den SS.

Die Summe aller 3 Faktoren werden die Spetzler-Martin-Grade zu bestimmen	
Größe:	1
Lokalisation:	1
Venöse Drainage:	0
Spetzler-Martin-Grad:	2

Beispiel 3: AVM-Grad III nach Spetzler-Martin:

- **Größe:**

Es wurde in der parenchymatösen Phase einer DSA beurteilt. Der Nidus dieses Beispielfalles beträgt 2,4 x 1,5 x 2,3 cm Größe (Abbildung 37), deshalb wird als „1“ bewertet (maximale Durchmesser < 3 cm).

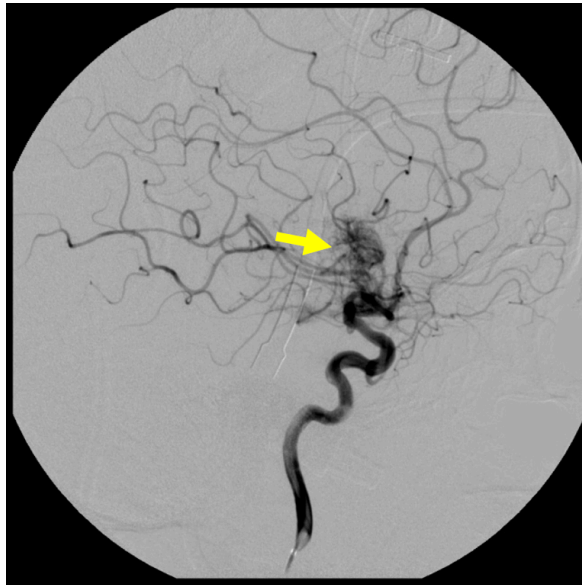


Abbildung 37: AVM über die rechte A. cerebri anterior versorgt in einer seitlichen Aufnahme- DSA.

- **Lokalisation:**

Diese Läsion liegt im Cortex mittig frontal und daher als eloquente Loge beurteilt, deshalb wird als „1“ bewertet (Abbildung 38).

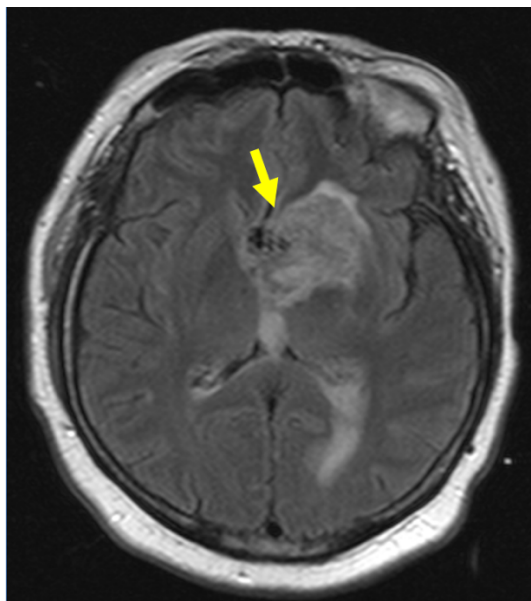


Abbildung 38: Axiale Schnitte einer kranialen MRT in der FLAIR- Sequenz mit Darstellung einer eingbluteten tief parenchymalen zwischen beiden Seitenventrikelvorderhörner gelegenen AVM.

- **Venöse Drainage:**

Die Mündung dieser AVM wird über den Sinus petrosus superior und inferior sowie in der Vena cerebral interna durchgeführt (Abbildung 39), daher wird als tiefe Drainage beurteilt und mit „1“ Punkt bewertet.

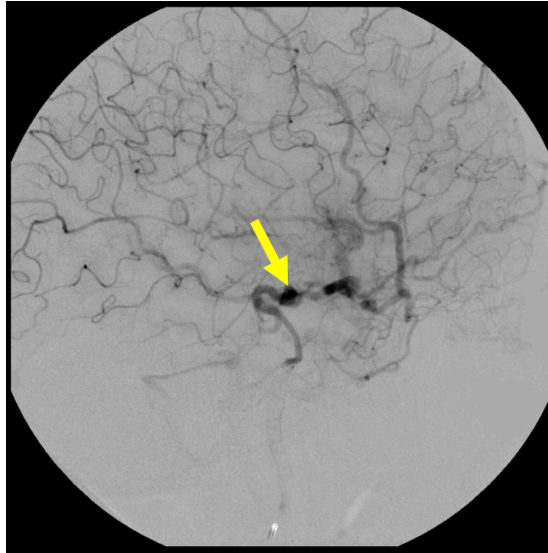


Abbildung 39: DSA seitliche Aufnahme in der venösen Phase mit dem Nachweis der Mündung der AVM über den Sinus petrosus superior und inferior sowie in der Vena cerebral interna.

Die Summe aller 3 Faktoren werden die Spetzler-Martin-Grade zu bestimmen	
Größe:	1
Lokalisation:	1
Venöse Drainage:	1
Spetzler-Martin-Grad:	3

Beispiel 4: Andere Variante einer AVM-Grad III nach Spetzler-Martin:

- **Größe:**

Es wurde in der parenchymatösen Phase einer DSA beurteilt. Der Nidus dieses Beispielfalles beträgt 3,6 x 3 x 4,6 cm Größe (Abbildung 40), deshalb wird als „2“ bewertet (maximaler Durchmesser > 3 cm und <6 cm).

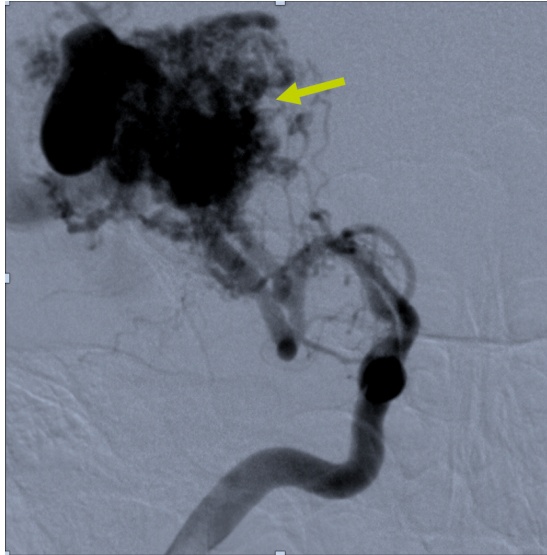


Abbildung 40: AVM über die rechte ACM versorgt in einer AP-Aufnahme einer DSA.

- **Lokalisation:**

Diese Läsion liegt peripherisch im Cortex rechts temporal mit Beteiligung der Basalganglien und daher als eloquente Loge beurteilt, deshalb wird als „1“ bewertet (Abbildung 41).

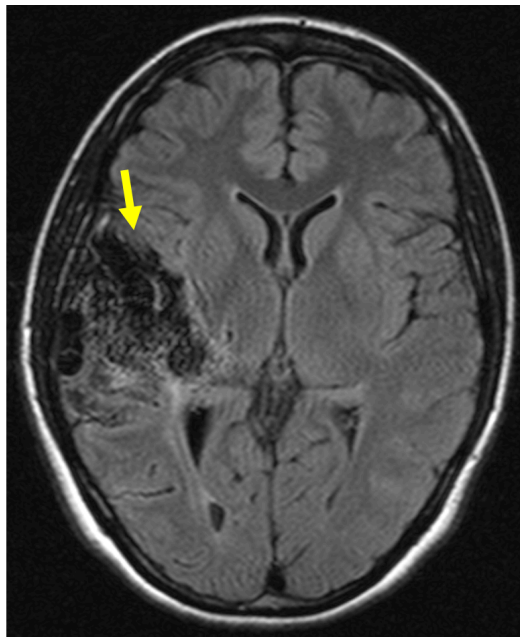


Abbildung 41: Axiale Schnitte einer kranialen MR in der FLAIR- Sequenz mit Darstellung einer sulko-gyral-subkortikalen, frontotemporal gelegenen AVM.

- **Venöse Drainage:**

Die Mündung dieser AVM wird über ektatische kortikale Venen über den Sinus sagittal superior und Sinus sigmoideus rechts durchgeführt (Abbildung 42), daher wird als oberflächlich beurteilt und mit „0“ Punkt bewertet.

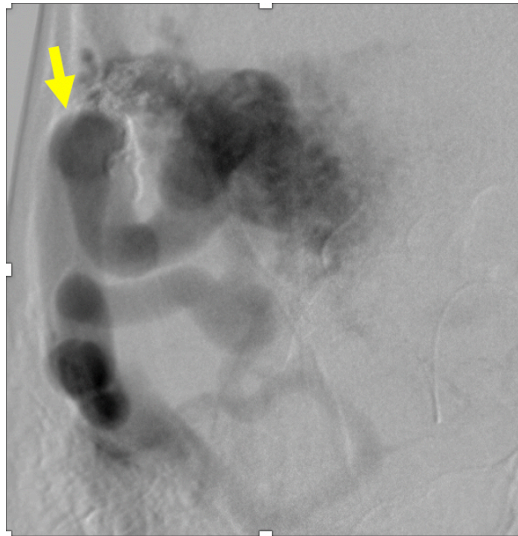


Abbildung 42: AP-Aufnahme einer DSA in der venösen Phase mit dem Nachweis der Mündung der AVM über ektatische kortikale Venen im SSS und SS.

Die Summe aller 3 Faktoren werden die Spetzler-Martin-Grade zu bestimmen	
Größe:	2
Lokalisation:	1
Venöse Drainage:	0
Spetzler-Martin-Grad:	3

Beispiel 5: Andere Variante von AVM-Grad III nach Spetzler-Martin:

- **Größe:**

Es wurde in der parenchymatösen Phase einer DSA beurteilt. Der Nidus dieses Beispielfalles beträgt 0,5 x 0,8 x 1 cm Größe (Abbildung 43), deshalb wird als „1“ bewertet (maximaler Durchmesser < 3 cm). Diese AVM liegt infratentoriell.

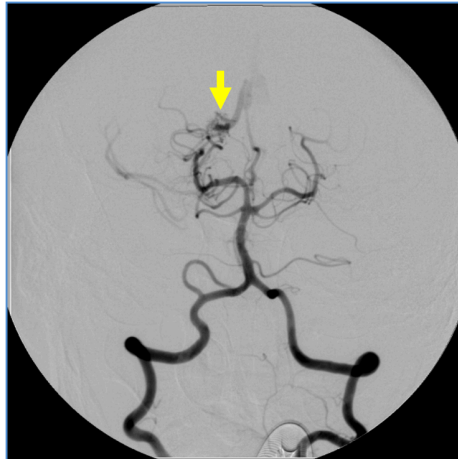


Abbildung 43: AVM über die rechte A. cerebri posterior versorgt in einer AP-Aufnahme einer DSA.

- **Lokalisation:**

Diese Läsion liegt tief parenchymal-ventrikular im dorsalen Anteil des rechten Thalamus und Pulvinar und daher als eloquente Loge beurteilt, deshalb wird als „1“ bewertet (Abbildung 44).



Abbildung 44: Axiale Schnitte einer kranialen MR in den Quelldaten eines TOF mit Darstellung einer AVM im rechten Thalamus dorsal.

- **Venöse Drainage:**

Die Mündung dieser AVM wird über den Sinus rectus und die Vena basalis Rosenthal durchgeführt (Abbildung 45), daher wird als tief beurteilt und mit „1“ Punkt bewertet.

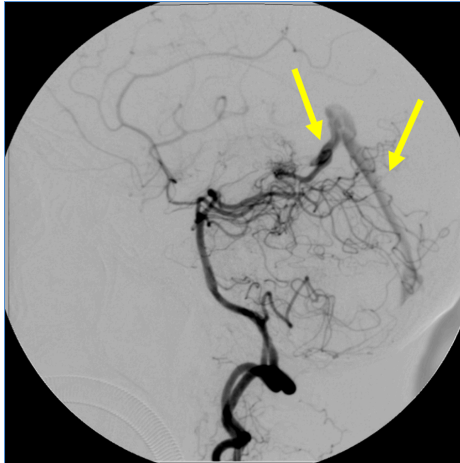


Abbildung 45: DSA (seitliche Aufnahme) mit dem Nachweis der Mündung dieser AVM über den Sinus rectus und die Vena basalis Rosenthal.

Die Summe aller 3 Faktoren werden die Spetzler-Martin-Grade zu bestimmen	
Größe:	1
Lokalisation:	1
Venöse Drainage:	1
Spetzler-Martin-Grad:	3

Beispiel 6: AVM-Grad IV nach Spetzler-Martin:

- **Größe:**

Es wurde in der parenchymatösen Phase einer DSA beurteilt. Der Nidus dieses Beispielfalles beträgt 6 x 5,5 x 4,8 cm Größe (Abbildung 46), deshalb wird als „3“ bewertet (maximaler Durchmesser ≥ 6 cm).



Abbildung 46: AVM über die rechte ACP versorgt in einer AP-Aufnahme einer DSA.

- **Lokalisation:**

Diese Läsion liegt sulko-gyral-subkortikal ventrikular rechts frontoparietal und daher als eloquente Loge beurteilt, deshalb wird als „1“ bewertet (Abbildung 47).

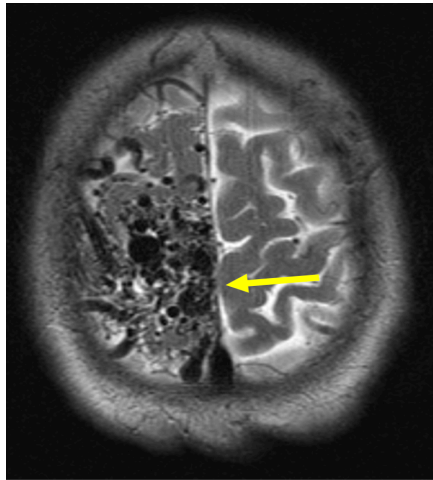


Abbildung 47: Axiale Schnitte einer kranialen MR (T2- Sequenz) mit Darstellung einer sulko-gyral-subkortikal ventrikular rechts frontoparietal gelegenen AVM.

- **Venöse Drainage:**

Die Mündung dieser AVM wird über den Sinus sagittalis superior durchgeführt (Abbildung 48), daher wird als oberflächlich beurteilt und mit „0“ Punkt bewertet.

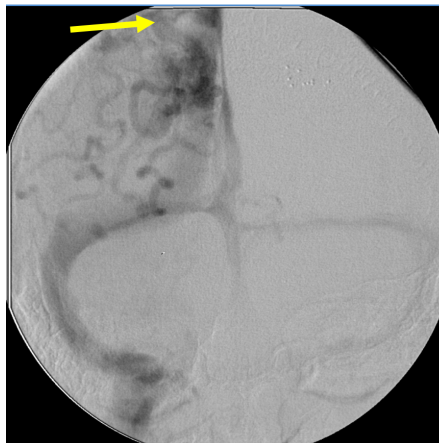


Abbildung 48: DSA (AP-Aufnahme) in der venösen Phase mit dem Nachweis der Mündung dieser AVM über den SSS.

Die Summe aller 3 Faktoren werden die Spetzler-Martin-Grade zu bestimmen	
Größe:	3
Lokalisation:	1
Venöse Drainage:	0
Spetzler-Martin-Grad:	4

Beispiel 7: Andere Variante einer AVM-Grad IV nach Spetzler-Martin:

- **Größe:**

Es wurde in der parenchymatösen Phase einer DSA beurteilt. Der Nidus dieses Beispielfalles beträgt 5 x 4,6 x 4,8 cm Größe (Abbildung 49), deshalb wird als „2“ bewertet (maximaler Durchmesser >3 cm und < 6 cm).

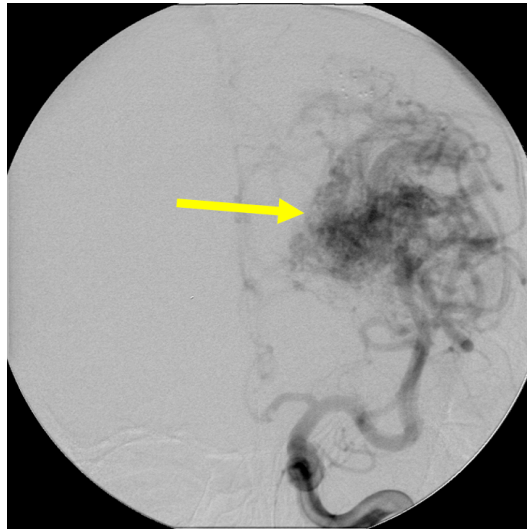


Abbildung 49: AVM über die linke ACM versorgt in einer AP-Aufnahme einer DSA.

- **Lokalisation:**

Diese Läsion liegt sulko-gyral-subkortikal ventrikular links frontal und daher als eloquente Loge beurteilt, deshalb wird als „1“ bewertet (Abbildung 50).

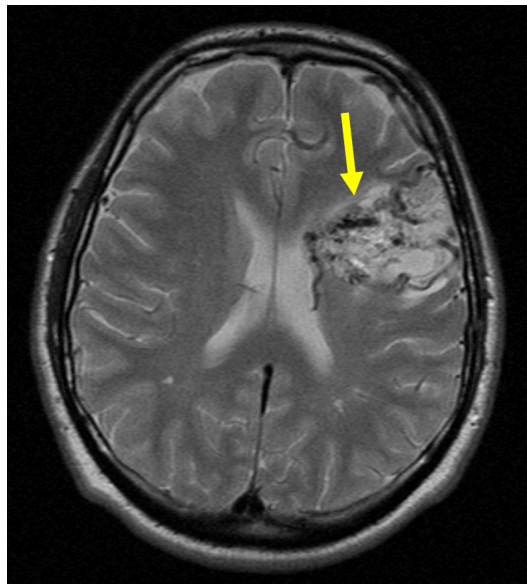


Abbildung 50: Axiale Schnitte einer kranialen MR (T2- Sequenz) mit Darstellung einer sulko-gyral-subkortikal ventrikular links frontal gelegenen AVM.

- **Venöse Drainage:**

Die Mündung dieser AVM wird über die Vene Labbé, SS, SSS und Sinus rectus durchgeführt (Abbildung 51), daher wird als oberflächlich und tief beurteilt und mit „1“ Punkt bewertet.

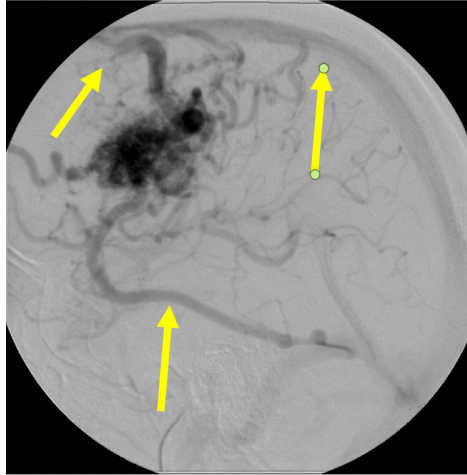


Abbildung 51: DSA seitliche Aufnahme in der venösen Phase mit dem Nachweis der Mündung dieser AVM über den Vena Labbé, SS, SSS und Sinus rectus.

Die Summe aller 3 Faktoren werden die Spetzler-Martin-Grade zu bestimmen	
Größe:	2
Lokalisation:	1
Venöse Drainage:	1
Spetzler-Martin-Grad:	4

Beispiel 8: AVM-Grad V nach Spetzler-Martin:

- **Größe:**

Es wurde in der parenchymatösen Phase einer DSA beurteilt. Der Nidus dieses Beispielfalles beträgt 7,8 x 7,4 x 8,1 cm Größe (Abbildung 52), deshalb wird als „3“ bewertet (maximaler Durchmesser > 6 cm).

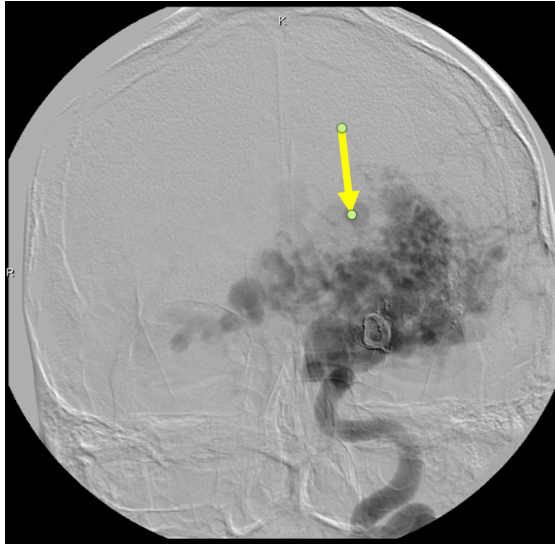


Abbildung 52: AVM über die ACM bilateral versorgt in einer AP-Aufnahme einer DSA.

- **Lokalisation:**

Diese Läsion liegt sulko-gyral-subkortikal-ventrikular links temporofrontal und daher als eloquente Loge beurteilt, deshalb wird als „1“ bewertet (Abbildung 53).

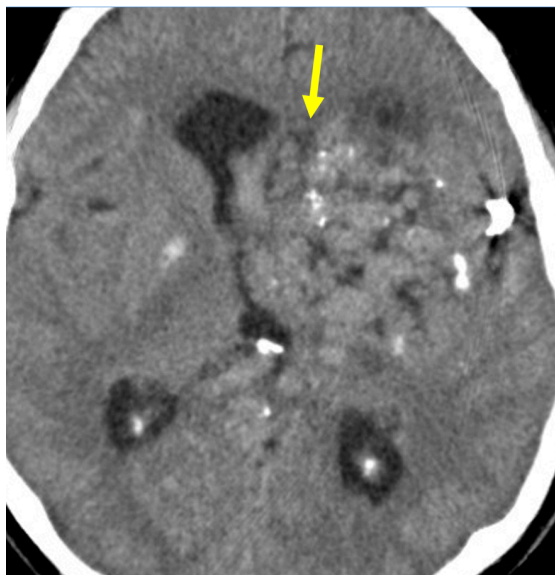


Abbildung 53: Axiale Schnitte einer CCT nativ mit Darstellung einer sulko-gyral-subkortikal ventrikularen links frontalen gelegenen teilembolisierten AVM.

- **Venöse Drainage:**

Die Mündung dieser AVM wird über die Vena Galeni und den Sinus rectus durchgeführt (Abbildung 54), daher wird als tief beurteilt und mit „1“ Punkt bewertet.



Abbildung 54: DSA (seitliche Aufnahme) in der venösen Phase mit dem Nachweis der Mündung dieser AVM über die Vena Galeni und den Sinus rectus.

Die Summe aller 3 Faktoren werden die Spetzler-Martin-Grade zu bestimmen	
Größe:	3
Lokalisation:	1
Venöse Drainage:	1
Spetzler-Martin-Grad:	5

4.7. Klinische Prognose.

Die Bewertung des klinischen Zustandes mit Hilfe der Einteilung nach Rankin und Barthel vor und nach der Intervention, war für die meisten Fällen möglich. Zur Ermittlung des Barthel-Index wurden verschiedene Aktivitäten des alltäglichen Lebens, wie z.B. Essen, Körperpflege, Mobilität im Hinblick auf den Grad der Selbständigkeit getestet und nach einem festgelegten Punkteschema bewertet (44, 70, 92). Das würde bei den Kollegen der Neurologie, Neurochirurgie und Rehabilitation durchgeführt.

4.7.1. Modifizierte Rankin Skala.

Dr. John Rankin hat in Jahr 1957 diese Outcome-Skala eingeführt und seitdem ist diese für fast alle Studien zu akuten Schlaganfällen, ischämisch oder hämorrhagisch, verwendet. Die Rankin-Skala wurde von Charles Warlow und anderen im Rahmen der UK-TIA-Studie (United Kingdom Transient Ischemic Attack) in den 1980er Jahren benutzt und ihre Reproduzierbarkeit wurde erstmals im Jahr 1988 von van Swieten et al. untersucht (9, 70).

Es gibt keine perfekte Schlaganfall-Ergebnisskala. Unabhängig davon hat die 7-stufige, modifizierte Rankin-Skala (mRS) mehrere große Stärken (Tabelle 12):

1. Sie deckt den gesamten Bereich der funktionellen Ergebnisse von symptomlos bis zum Tod ab.

2. Die Kategorien sind intuitiv und sowohl für den Kliniker als auch für die Patienten leicht verständlich.
3. Der Nutzen ist nachgewiesen durch eine starke Korrelation mit den Maßen der Schlaganfälle (z.B. Infarkt volumen) und die Übereinstimmung mit den anderen Schlaganfall-Skalen.
4. Seine Verwendung hat wirksame und unwirksame akute Schlaganfalltherapien in Studien mit angemessener Stichprobengröße abgegrenzt.

The scale runs from 0 to 6, running from perfect health without symptoms to death.
0, No symptoms.
1, No significant disability. Able to carry out all usual activities, despite some symptoms.
2, Slight disability. Able to look after own affairs without assistance, but unable to carry out all previous activities.
3, Moderate disability. Requires some help, but able to walk unassisted.
4, Moderately severe disability. Unable to attend to own bodily needs without assistance, and unable to walk unassisted.
5, Severe disability. Requires constant nursing care and attention, bedridden, incontinent.
6, Dead.

Tabelle 12: Modifizierte Rankin Skala (9).

Für diese Arbeit wurden die dokumentierte Rankin-Skalen aller Patienten aus ihrer klinischen Akte vor und nach jeder Therapie übernommen. Diese Messungen wurden von den erfahrenen Ärzten der Neurologie, Neurochirurgie und Rehabilitation durchgeführt. Diese wurden in einer Datenbank (Excel-Tabelle) pro Patienten mit dem entsprechenden ID-Nummer registriert. Ein mRS 2 oder weniger wird als einen guten neurologischen Zustand interpretiert.

4.7.2. Barthel-Index.

Seit 1955 verwenden die Krankenhäuser für chronische Krankheiten in Maryland (der „Montebello State Hospital“, der „Deer's Head Hospital“ und der „Western Maryland Hospital“) einen einfachen Index, um die Unabhängigkeit der Patienten mit einer neuromuskulären oder muskuloskelettalen Erkrankung zu beurteilen und seine Fähigkeit, um sich selbst zu versorgen. Durch die regelmäßige Wiederholung des Tests konnten man die Verbesserung der Patienten zu beurteilen. Der Index wurde von vielen Krankenschwestern aufgewandt, die bei der Beurteilung von den Patienten vor der Aufnahme in diese Krankenhäuser und nach der Entlassung hilfreich war. Eine Aktivität wird nicht voll angerechnet, wenn der Patient nur eine minimale Hilfe oder Überwachung benötigt, das heißt, wenn er die Aktivität nicht sicher durchführen kann, ohne dass jemand mit ihm im Zimmer anwesend ist. Aufgrund des zeitlichen Aufwands für die Betreuung eines inkontinenten Patienten und da er gesellschaftlich nicht akzeptiert wird, wurde der Kontinenz als ein hohes Gewicht beigemessen. Die Umgebungsbedingungen können den Score des Patienten beeinflussen. Wenn er besondere Anforderungen hat

(abgesehen von der üblichen häuslichen Umgebung), wird seine Punktzahl niedriger sein, wenn diese nicht erfüllt werden. Beispiele sind: Türöffnungen, die breit genug sind, um mit dem Rollstuhl leicht zugänglich zu sein; alle Räume auf der gleichen Ebene, wenn er nicht gehen kann; Haltegriffe an die Toilette und die Wanne. Um wertvoller zu sein, sollte dem BI jedes Patienten eine Erläuterung der besonderen Umgebungsanforderungen beigefügt werden, wenn diese angezeigt sind. Ein Patient mit einem BI von 100 ist kontinent, ernährt sich selbst, zieht sich selbst an, steht aus Bett und Stühlen auf, badet sich, geht mindestens einen Block weit und kann Treppen steigen und hinuntergehen. Dies bedeutet nicht, dass er allein leben kann: Er kann vielleicht nicht kochen, den Haushalt führen und die sich in der Öffentlichkeit bewegen, aber er kann ohne begleitende Pflege auskommen (52, 54).

	<i>With Help</i>	<i>Independent</i>
1. Feeding (if food needs to be cut up = help)	5	10
2. Moving from wheelchair to bed and return (includes sitting up in bed)	5-10	15
3. Personal toilet (wash face, comb hair, shave, clean teeth)	0	5
4. Getting on and off toilet (handling clothes, wipe, flush)	5	10
5. Bathing self	0	5
6. Walking on level surface (or if unable to walk, propel wheelchair) *score only if unable to walk	0*	5*
7. Ascend and descend stairs	5	10
8. Dressing (includes tying shoes, fastening fasteners)	5	10
9. Controlling bowels	5	10
10. Controlling bladder	5	10

Tabelle 13: Barthel Index (52).

Für diese Arbeit wurde auch die dokumentierte Barthel-Index aller Patienten aus ihrer klinischen Akte vor und nach jeder Therapie übernommen. Diese Messungen wurden von den erfahrenen Ärzten der Neurologie, Neurochirurgie und Rehabilitation durchgeführt. Diese wurden in einer Datenbank (Excel-Tabelle) pro Patienten nach dem entsprechenden ID-Nummer registriert. Ein Barthel-Index größer als 85 wird als einen guten klinische Zustand gewertet (45,60, 71).

4.7.3. Klinischer Verlauf.

Es wurde jedes Symptom (Epilepsie, Kopfschmerzen, Tinnitus, neurologisches Defizit) und klinische Manifestation (ICB) der Patienten in der Datenbank registriert und nach jeder Therapie kategorisiert als:

- Unverändert im Verlauf.
- Verbessert.
- Verschlimmerung oder Tot.

4.8. Statistische Methode.

Die statistische Datenanalyse wurde von einer Statistikerin durchgeführt. Als Auswertungstool wurde Excel und IBM® SPSS® Modeler 18.3, Basisedition verwendet.

Absolute und relative Häufigkeit sowie Mittelwerte der erhobenen Daten wurden im ersten Schritt mit Hilfe deskriptiver Statistik zu aussagekräftigen Kreuztabellen und graphische Darstellungen verdichtet.

Im zweiten Schritt werden Abhängigkeitsstrukturen zwischen den Variablen klinische Outcome (Index I) und gezielten Einflussfaktoren (Demographie, klinisch, Eingriff) untersucht.

Als ein Bestandteil der statistischen Auswertung steht die multivariate Untersuchung der Einflussfaktoren auf dem klinischen Outcome (Index I). Dies stellt ein klassischer Fall der prädiktiven Datenanalyse. Diese liefert zusätzlich auch Erklärungen, warum ein Ereignis eintritt oder nicht.

Im Falle des klinischen Outcomes beantwortet man die Frage, warum der Patient einen guten oder schlechten Outcome bekommen kann. Diese Art von Analyse erstellt eine Abschätzung oder Vorhersage für neue Patienten anhand seiner Ausprägungen.

5. ERGEBNISSE.

5.1. Deskriptive Datenanalyse.

Die Datenanalyse wurde mit Hilfe der Datenbank „Zusammenfassung“ bei dem Software Excel von Office 360 durchgeführt. Von dieser Datenbank wurde einem „PIVOT“ zur statistischen Auswertung entwickelt und damit konnten man das Kollektiv auf verschiedenen Aspekten deskriptiv analysiert werden.

5.1.1. Verteilung nach der Spetzler-Martin Klassifikation.

Spetzler-Martin_grading-AVM	%
1	9,52%
2	35,24%
3	40,00%
4	13,33%
5	1,90%
Total	100,00%

Tabelle 14: Verteilung der Patienten nach SM-Grad.

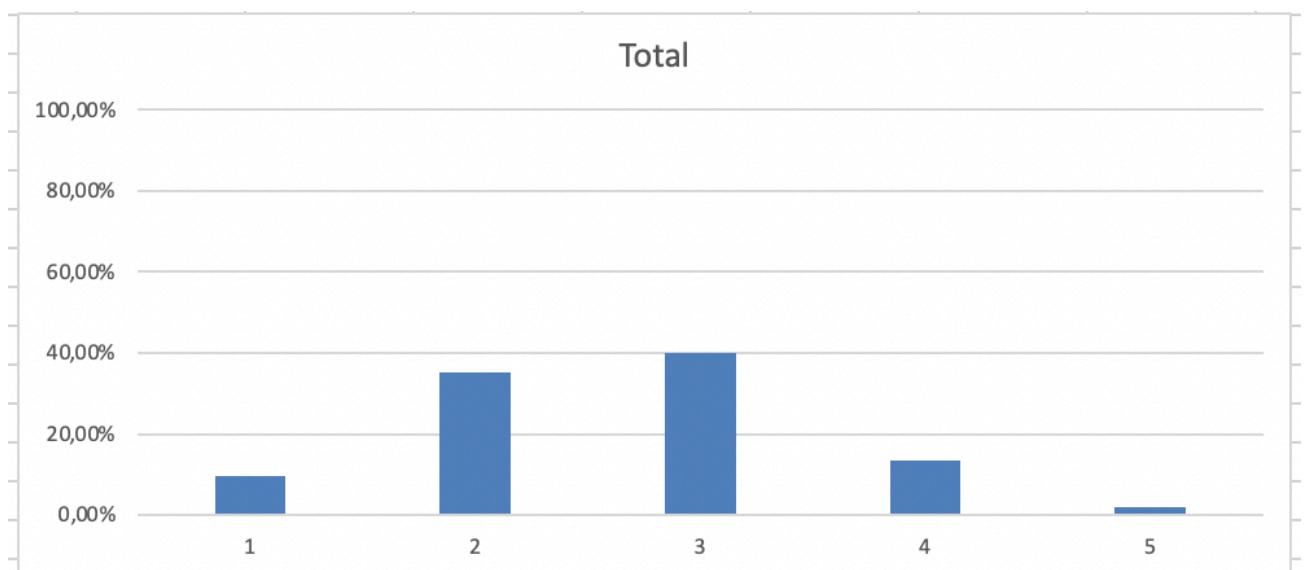


Abbildung 55: Verteilung der Patienten nach SMG.

In der Tabelle 14 sowie in der Grafik der Abbildung 55 kann man verifizieren, dass die meisten Patienten des Kollektives nach der Spetzler-Martin Klassifikation Grade II (35,24%) und III (40%) waren (Zusammen beiden Gruppen II + III totalisieren 75,24%) und nur 2 % des Kollektives Grad V gewesen sind.

5.1.2. Anatomische Lokalisation.


Anatomische Lokalisation_ 	%
Frontal	25,77%
Frontal und Kleinhirn (Multiple)	1,03%
Occipital	30,93%
Temporal	23,71%
Pons	1,03%
Kleinhirn	17,53%
Total	100,00%

Tabelle 15: Anatomische Lokalisation der AVM.

Es zeigte sich, dass die meisten AVM supratentoriell gelegen sind (81%), mit Präferenz zuerst des occipitalen Lappens sowie der frontalen und temporalen Lappen (Tabelle 15). Es gab nur einen einzelnen Fall mit multiplen AVM mit Läsionen frontal und im Kleinhirn.

5.1.3. Blutung und initialen Symptomen.

Initialen Symptomen	Prozent
Blutung	42,58%
Kopfschmerzen	26,45%
Krampfanfall	6,45%
Fokal neurologisches Defizit	17,42%

Tabelle 16: Initialen Symptomen.

Die kardinale klinische Manifestation der AVM von diesem Kollektiv ist mit 42,58% die intrakranielle Blutung gewesen und als Symptom Kopfschmerzen (Tabelle 16). Als dritte dominante klinische Manifestation war das fokale neurologische Defizit. Nur 2 Patienten des ganzen Kollektivs waren asymptomatisch (1,9%) und 6,45% haben sich mit Krampfanfällen vorgestellt.

5.1.4. Therapiemodalitäten.


Behandlung 	%
Embolisation	43,15%
Chirurgie	8,90%
Bestrahlung	4,11%
Konservativ	13,70%
Embolisation+Chirurgie	21,23%
Emb.+Bestrahlung	6,85%
Chirurgie+Bestrahlung	0,68%
Emb.+Chir.+Bestrah.	1,37%
Total general	100,00%

Tabelle 17: Behandlung des AVM-Kollektivs.

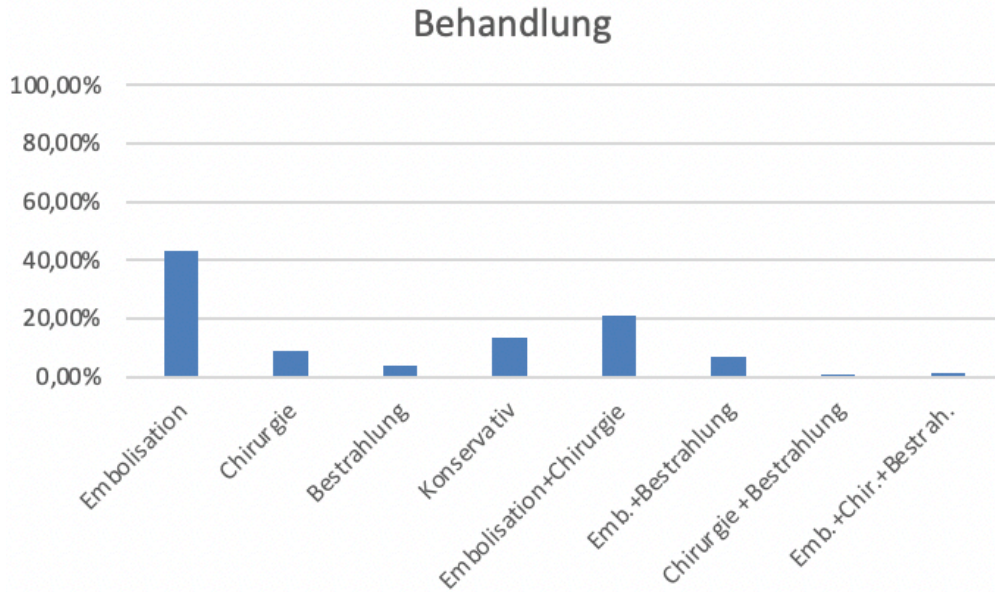


Abbildung 56: Art der Behandlung.

Die meisten Patienten haben eine Therapie bekommen: Embolisation, Chirurgie, Bestrahlung oder die entsprechenden Kombinationen (Abbildung 56).

13,7% der Patienten wurden konservativ behandelt (Als 3. Therapieoption).

Die meisten Patienten wurden mittels der endovaskulären Behandlung behandelt (43,15%) oder in Kombination mit der Chirurgie (21,23%) und sehr selten mittels allein Bestrahlung (4,11%), allein Chirurgie (8,9%) oder mit den entsprechenden Kombinationen.

5.1.5. Embolisatmaterial: Histoacryl-Lipiodol-Gemisch & Onyx.

Flüssige_Embolisation	%
Histoacryl-Lipiodol	52,17%
Onyx	47,83%
Total	100,00%

Tabelle 18: Flüssige Embolisation.

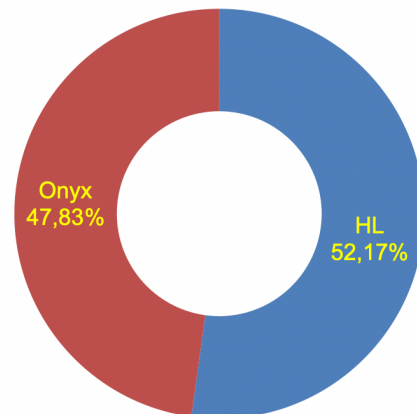


Abbildung 57: Nutzung vom flüssigen Embolisationsmaterial

Grundsätzlich wurden alle embolisierte Patienten vom Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden mit der Kombination Histoacryl-Lipiodol und vom Uniklinikum Saarland mit Onyx behandelt.

5.1.6. Embolisation-Sitzungen.

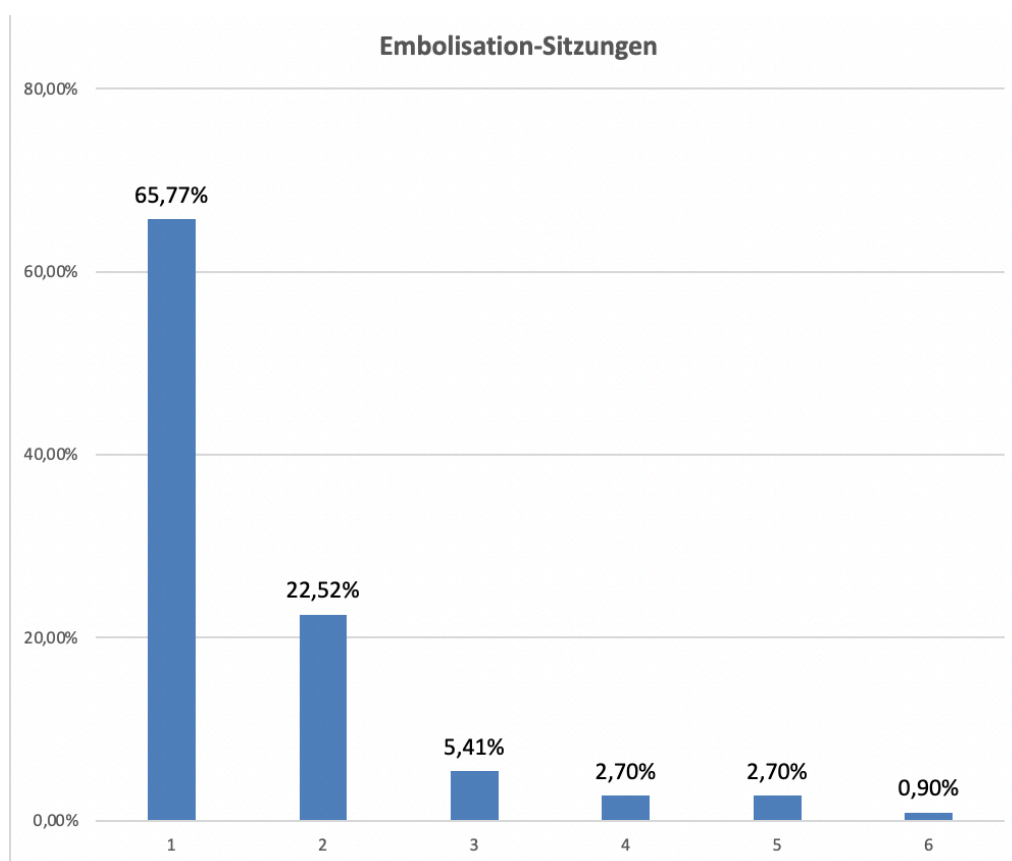


Abbildung 58: Embolisation-Sitzungen.

Die Mehrheit der Patienten haben 1 (65%) o 2 (22,52%) Sitzungen von Embolisationen gebraucht, um behandelt zu werden. Insgesamt 11,71% aller Patienten haben von 3 bis 6 Sitzungen gebraucht (Abbildung 58).

5.1.7. Erreichte Okklusionsrate.

30,6% aller Patienten haben keine Embolisation bekommen. Eine volle Okklusion wurde bei nur 11 (10,2%) aller Patienten erreicht, der Rest (59%) wurden nur partiell embolisiert.

Mit dem Embolisat Histoacryl-Lipiodol konnten die meisten Patienten (8=73%) komplett embolisiert werden. Die AVM SMG II wurden besser kurativ embolisiert (45,4%).

Volle Embolisation nach SMG	Prozent
Grad I	2 (18%)
Grad II	5 (45,4%)
Grade III	2 (18%)
Grad IV	2 (18%)

Tabelle 19: Volle Embolisation nach SMG.

5.1.8. Komplikationen bei den Therapiemodalitäten.

5.1.8.1. Embolisation.

Interventionell-bedingte_Neurologische_Komplikationen	%
Keine Komplikationen	86,45%
Blutung 48 h nach der Intervention	0,65%
Perinterventionelle Blutung	1,94%
Perinterventionelle Blutung+Infarkt und bleibende neurol. Defizit	0,65%
Infarkt mit temporalem neurologischem Defizit	3,23%
Infarkt mit bleibendem neurologischem Defizit	5,81%
Hirnödem	1,29%
Total	100,00%

Tabelle 20: Neurologische Komplikationen nach der AVM-Embolisation.

Es zeigte sich, dass 13,55% der endovaskulär behandelten Patienten eine neurologische Komplikation erlitten haben und dazu 5,81% sind mit einem bleibenden neurologischen Defizit assoziiert. Nur 3 Patienten (1,94%) haben eine perinterventionelle Blutung gehabt, eine davon hatte eine AVM nach SM Grad IV.

3,23% der Patienten haben ein temporales neurologisches Defizit ohne Konsequenzen gehabt.

5.1.8.2. Chirurgie.

OP-bedingte_Neurologische_Komplikationen	%
Keine Komplikationen	96,13%
Anton Syndrom	0,65%
Blutung 48 h nach der Operation	1,94%
Infarkt mit bleibendem neurologischem Defizit	1,29%
Total	100,00%

Tabelle 21: Neurologische Komplikationen nach der AVM-Operation.

Es zeigte sich, dass nur 3,87% der chirurgisch therapierten Patienten eine neurologische Komplikation bekommen haben und im Vergleich mit den neurologischen Komplikationen bei den embolisierten Patienten, die operierten Patienten wenige neurologische Komplikationen erlebt haben. Auch die Proportion von bleibendem neurologischem Defizit bei den operierten Patienten (1,29%) ist weniger im Vergleich zu den embolisierten Patienten (5,81%).

5.1.9. Art der Anmeldung der Patienten.

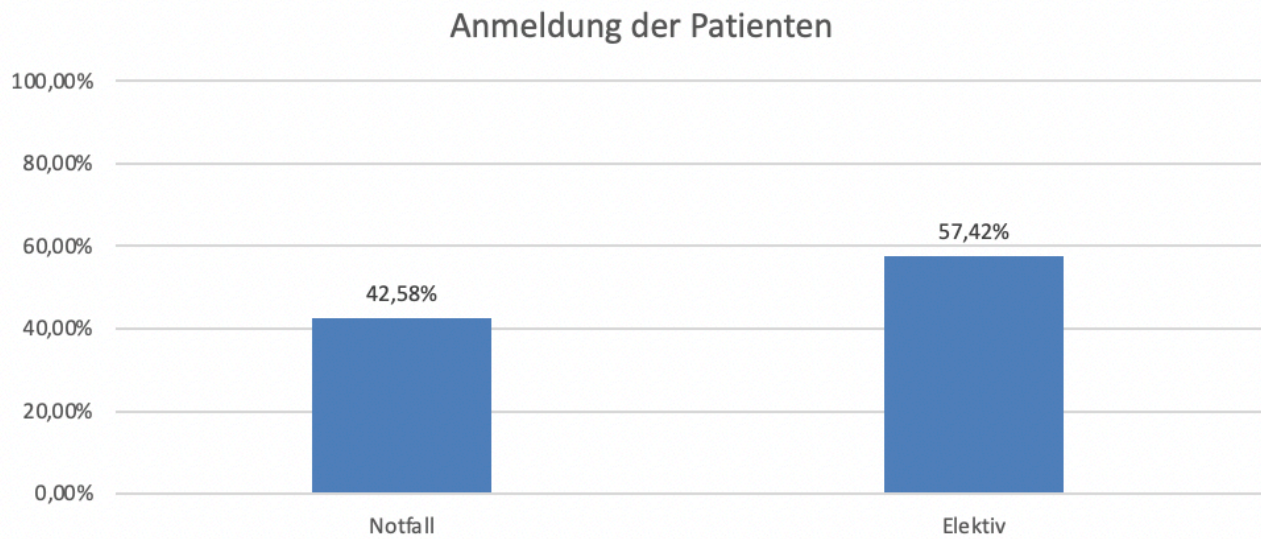


Abbildung 59: Art der Anmeldung der Patienten.

Mehr als die Hälfte des Kollektivs wurde in der Aufnahme des Krankenhauses als elektive geplante Fall übernommen (57,42%), allerdings 42,58% aller Patienten mit einer AVM zeigten eine klare Klinik dieser vaskulären Pathologie als notfallmäßige Manifestation im Rahmen eines hämorrhagischen Schlaganfalles (Abbildung 59).

5.1.10. Mortalität.

Von 107 Patienten mit der Diagnostik einer AVM, insgesamt 6 sind gestorben (5,6%).

Art von der Behandlung	Tödliche Fälle
Konservativ	3
Embolisation	2
Chirurgie	1

Tabelle 22: Mortalität nach der Art der Behandlung.

Nach der Spetzler-Martin Klassifikation, 2 der tödlichen Fälle hatten eine AVM SM Grad II und 4 Patienten hatten eine AVM SM Grad III.

Alle 6 Patienten hatten eine Art von Blutung:

- 1 SAB: dieser Patient hatte eine AVM mit einem Aneurysma in anderer Lokalisation als die AVM.
- 1 subdurales Hämatom.
- 3 ICB.
- 1 intraventrikuläre Blutung (nach SMG III).

5.1.11. Nachblutung nach der Behandlung:

23 Patienten mit der Diagnostik einer AVM (21,5%) haben eine Nachblutung nach der Behandlung bekommen, mit folgender Verteilung nach der Art der Therapie:

Art von der Behandlung	Nachblutung Fälle
Embolisation + Chirurgie	13
Embolisation	4
Chirurgie	2
Embolisation + Chirurgie + Bestrahlung	2
Embolisation + Bestrahlung	1
Konservativ	1

Tabelle 23: Nachblutung nach der Art der Behandlung.

Nach der SMG werden die Patienten mit einer Nachblutung nach der Behandlung wie folgend verteilt:

Spetzler Martin Grad (SMG)	Nachblutung Fälle
Grad II	8
Grad III	10
Grad IV	4
Grad V	1

Tabelle 24: Nachblutung nach SMG der AVM.

Kein behandelter Patient mit einer Nachblutung hatte eine AVM SMG I. Die meisten Patienten mit einer Nachblutung haben eine AVM nach SMG II und III (18 von 23).

Es ist relevant zu betonen, dass 13% der Patienten eine AVM SMG IV und 2% eine AVM SMG V hatten (Tabelle 14), daher 4 Nachblutungen für die Patienten mit einer AVM SMG IV und 1 Nachblutung für die AVM SMG V sind proportional signifikante Werte.

5.1.12. Angiografische Merkmale der AVM.

Es gibt einige Charakteristiken der AVM, dass sie laut der Literatur mit einer höheren Blutungsrisiko assoziiert sind, wie folgend:

Angiographische Charakteristiken	Fälle
Multiple AVM	1 (0,9%)
Venöse Ektasie	50 (47%)
Venöse Stenose	1 (0,9%)
Aneurysma in Nidus der AVM	5 (4,7%)
Venöses Aneurysma	7 (6,5%)

Tabelle 25: Angiographische Charakteristiken der AVM mit Blutungsrisiko assoziiert.

Der einzelne Fall mit multiplen AVM hat insgesamt 4 einzelne Läsionen gehabt und wurde mittels endovaskulären Verfahren behandelt ohne Komplikationen. Dieser Fall hat keine Blutung als erste Manifestation gehabt.

Die AVMs mit einer Ektasie in der drainierenden Vene haben eine Blutung als erste klinische Manifestation in 52% der Fälle. 3 tödliche Fällen haben eine venöse Ektasie gehabt (50% aller tödlichen Fällen). 16 AVMs mit venöser Ektasie haben eine Nachblutung nach der Behandlung bekommen (32%).

Die einzelne AVM mit einer venösen Stenose hat eine Blutung als erste Manifestation aber keine Nachblutung nach der Behandlung gehabt.

2 AVM-Patienten mit intranidalen Aneurysmen haben als erste Manifestation eine Blutung gehabt und 2 andere verschiedene Patienten haben eine Nachblutung nach der Behandlung erlebt.

2 AVM-Patienten mit venösen Aneurysmen würden mit einer Blutung als erste Manifestation eingeschlossen, 1 Patient hat eine Nachblutung nach der Behandlung gezeigt und 3 Patienten haben im Verlauf eine Vergrößerung der AVM oder ein Rezidiv der Läsion erlebt.

5.1.13. Posttherapeutisches Rezidiv oder Größenzunahme der AVM im Verlauf.

Posttherapeutische Größenzunahme oder Rezidiv der AVM	Fälle
Größenzunahme	15 (14%)
Rezidiv 1-mal	2 (1,9%)
Rezidiv 2- mal	1 (0,9%)

Tabelle 26: Posttherapeutische Größenzunahme oder Rezidiv der AVM.

Nach der Behandlung haben insgesamt 18 Patienten im Verlauf (16,8%) eine Vergrößerung der AVM nach einer partiellen Okklusion der AVM oder ein Rezidiv nach einem nachweisbaren kurativen Verschluss erlebt.

Eine der 15 Fälle mit einer AVM-Vergrößerung ist gestorben und wurde mittels Embolisation behandelt. Dieser Fall hatte eine AVM nach SMG III.

Posttherapeutische Größenzunahme der AVM nach der Art der Therapie	Fälle
Embolisation	9 (60%)
Embolisation + Bestrahlung	3 (20%)
Bestrahlung	1 (6,6%)
Embolisation + Chirurgie	1 (6,6%)
Embolisation + Chirurgie + Bestrahlung	1 (6,6%)

Tabelle 27: Posttherapeutische Größenzunahme der AVM nach der Art der Therapie.

Der einzige Fall mit einer AVM-Größenzunahme, welcher mit allen Modalitäten behandelt wurde, hatte eine AVM nach SMG IV.

2 andere Fälle, welche mittels Embolisation behandelt wurden, hatten AVM nach SPG IV.

Ein Patient wurde mit Bestrahlung therapiert und hatte eine AVM nach SMG IV.

Ein Patient, welche mit Embolisation und Chirurgie behandelt wurde, hatte eine AVM nach SPG III.

Die 3 Fällen, welche mittels Embolisation und Bestrahlung behandelt wurden, hatten eine AVM nah SPG V und die andere waren Grad II und III.

In der großen Gruppe der Embolisation, ein Patient hatte eine AVM nach SPG V, eine AVM war nach SPG IV, eine AVM war SPG I und alle andere restliche Patienten Grad II und III.

Die Läsionen nach SMG IV und Grad V haben eine Vergrößerung der Läsion in alle Therapie-Modalitäten.

Die 2 Fälle mit einem einmaligen AVM-Rezidiv waren Läsionen nach SMG II und eine wurde mittels Embolisation behandelt und der andere Patient mittels der Kombination von Embolisation und Chirurgie.

Der einzige Fall, welcher 2-malige AVM-Rezidive erlebt hat, war eine Läsion nach SMG III und wurde mittels Embolisation behandelt.

5.1.14. Erste radiologische diagnostische Modalität für die AVM-Nachweis.

Als erste Bildgebung haben 60 Patienten (56%) eine CCT nativ bekommen, davon 46 (77%) im Rahmen einer Intrakraniellen Blutung und danach zur weiteren Abklärung eine DSA.

44 Patienten vom ganzen Kollektiv haben als erste Bildgebung eine MR bekommen, davon 5 mit dem Nachweis einer initialen Blutung (11,4%).

1 Patient wurde in der pränatalen Phase mittels eines intrauterinen Ultraschalles ohne Blutung diagnostiziert.

5.2. Explorative Datenanalyse.

Auch erforschenden Statistik genannt. Mit Hilfe der explorativen Datenanalyse¹ können Strukturen oder Abhängigkeiten entdeckt werden (84).

Als (Un)Abhängigkeitstests wird der Chi Quadrat-Test verwendet. Bei dem Chi-Quadrat-(Un)Abhängigkeitstest wird der statistische Zusammenhang zweier kategorialer Merkmale² X (z. B. Outcome_Zustand) und Y (z. B. Art der Behandlung) untersucht.

H₀: Die Variablen X und Y sind stochastisch unabhängig voneinander

vs.

H₁: Die Zufallsvariablen X und Y sind stochastisch nicht unabhängig voneinander

Die Signifikanz des Tests wird in dieser Arbeit anhand des p-Wertes bestimmt. Der p-Wert berechnet die Wahrscheinlichkeit, dass eine Abhängigkeit zwischen zwei Variablen zufällig entstanden sein könnte. Geringeren p-Wert (Wahrscheinlichkeit) liefern stärkere Anzeichen

dafür, dass die Nullhypothese (H_0) nicht zutrifft. Für die Untersuchung der Abhängigkeiten wird hier ein Signifikanzniveau von 0,05 festgelegt.

Die Tabelle 28 zeigt einen Überblick über verschiedene klinische und interventionelle Faktoren und ihre statistische Relevanz bezüglich ihres Einflusses auf dem klinischen Outcome.

Zwei Nominal- oder ordinalskalierte Merkmale

Patienten mit Blutung		
Variable X	Variable Y	P-Wert
Art der Behandlung: Embolisation Embolisation Kombination Keine Embolisation	Verlauf der initialen Symptome	0,34
	Ranking Differenz	0,28
	Letzte Ranking	0,26
	Neue Symptome nach Behandlung	0,69
	Nachblutung nach Behandlung	0,009***
	Besserung nach Behandlung	0,31
	Outcome Zustand	0,33
Patienten mit Symptomen		
Variable X	Variable Y	P-Wert
Art der Behandlung: Embolisation Embolisation Kombination Keine Embolisation	Verlauf der initialen Symptome	0,25
	Ranking Differenz	0,19
	Letzte Ranking	0,08*
	Neue Symptome nach Behandlung	0,76
	Nachblutung nach Behandlung	0,04**
	Besserung nach Behandlung	0,18
	Outcome Zustand	0,24
Patienten ohne Symptome		
Variable X	Variable Y	P-Wert
Art der Behandlung: Embolisation Embolisation Kombination Keine Embolisation	Verlauf der initialen Symptome	0,46
	Ranking Differenz	0,15
	Letzte Ranking	0,38
	Neue Symptome nach Behandlung	0,28
	Nachblutung nach Behandlung	0,13
	Besserung nach Behandlung	0,15
	Outcome Zustand	0,83

* Signifikanz bei 0,1, ** Signifikanz bei 0,05, *** Signifikanz bei 0,01

Tabelle 28: Überblick über verschiedene klinische und interventionelle Faktoren und ihre statistische Relevanz bezüglich ihres Einflusses auf dem klinischen Outcome.

Aus die Tabelle 28 kann man ablesen:

1. Die „Art der Behandlung“ und die „Nachblutung“ nach der Behandlung sind bei Patienten mit einer initialen Blutung statistisch abhängig, d. h., der p-Wert ist kleiner als 0,1 (0,009) und somit konnte die Nullhypothese abgelehnt werden.
2. Auch für die Patienten mit initialen Symptomen, sind die „Art von Behandlung“ mit der letzten Rankin-Skala und mit der Nachblutung statistisch abhängig, d. h., der p-Wert ist kleiner als 0,1 (0,08 bei dem letzten Rankin und 0,04 bei der Nachblutung) und somit die Nullhypothese konnte abgelehnt werden. Bei Patienten mit Symptomen liegt auch eine signifikante Abhängigkeit zwischen der Art der Behandlung und die Nachblutung nach der Behandlung.

3. Die Art der Behandlung hat keine signifikante statistische Abhängigkeit mit dem klinischen Verlauf bei den asymptomatischen Patienten, d.h., dass die asymptomatischen Patienten sich nicht von einer Art von Behandlung profitiert haben.

Die o. g. Abhängigkeiten werden in folgenden dargestellt:

Patienten mit Blutung (N=51 Patienten)

Nachblutung nach Behandlung***	Art der Behandlung		
	Embolisation	Emb. Kombination	Keine Embolisation
Nein	100.0%	60.0%	86.3%
Ja	0.0%	40.0%	13.7%

* Signifikanz bei 0,1, ** Signifikanz bei 0,05, *** Signifikanz bei 0,01

Tabelle 29: Nachblutung nach Behandlung.

Die Tabelle 29 gibt die Information, dass die Patienten mit einer initialen Blutung keine Nachblutung nach der Behandlung bekommen haben, wenn sie nur mit Embolisation therapiert wurden. Das lässt interpretieren, dass die Patienten mit einer initialen Blutung zumindest keine Blutungskomplikationen bei der endovaskulären Therapie erlebt haben.

40% der Patienten mit einer initialen Blutung und einer multimodalen Therapie in Kombination mit der Embolisation haben eine Nachblutung nach der Behandlung bekommen und nur 14% der Patienten ohne Embolisation, d.h., mit den anderen Therapie-Modalitäten behandelt, hatten eine Nachblutung.

Das bedeutet, dass die Embolisation auf die Patienten mit einer initialen Blutung positiv beeinflusst, um eine erneute Blutung zu vermeiden.

Patienten mit Symptomen (N=75 Patienten)

% Letzte Ranking*	Art der Behandlung		
	Embolisation	Embolisation Kombination	Keine Embolisation
0	52,6%	25,8%	16,0%
1	26,3%	32,3%	20,0%
2	0,0%	19,4%	28,0%
3	5,3%	12,9%	12,0%
4	5,3%	9,7%	4,0%
5	5,3%	0,0%	4,0%
6	5,3%	0,0%	16,0%
% Nachblutung nach Behandlung**			
Nein	84,2%	61,3%	88,0%
Ja	15,8%	38,7%	12,0%

* Signifikanz bei 0,1, ** Signifikanz bei 0,05, *** Signifikanz bei 0,01

Tabelle 30: Art von Behandlung versus letztes Ranking und Nachblutung.

Die symptomatischen Patienten unter Embolisation als einzelne Therapie haben einen guten mRS (0-2) in 78,9% der Patienten, trotzdem hatten 15,8% dieser Patienten eine Nachblutung nach der Therapie erlitten.

Nur 16% der Patienten ohne Embolisation als Therapie hatten einen guten mRS. Wahrscheinlich profitieren die betroffenen Patienten tendenziell doch von einer Therapie und wenn es sollte, von der Embolisation (Tabelle 30).

In Gegenteil kann man auch in der Tabelle 30 lesen, dass die Kombination der Therapiemodalitäten mehr als die doppelt so viel Nachblutungen nach der Therapie als die alleinige Embolisation (38,7%) zeigte.

Bezüglich der letzten mRS der Patienten, kann man einen Vorteil in der Gruppe der Embolisation im Vergleich zur Gruppe der Kombination von Therapie interpretieren, wenn man nur die mRS als „0“ übernehmt, aber wenn man diese Gruppe als gute mRS (0-2) interpretiert, die Kombination von Therapie erreicht eine gute mRS in 77,5% der Fälle und wäre vergleichbar mit der Embolisation (78,9%). Das zeigt, dass die symptomatischen Patienten von einer Art von Behandlung profitieren, und letztendlich die Nachblutung nach der Behandlung, die Embolisation um die Hälfte niedrigere ist als die Kombination mehrerer Therapiemodalitäten.

5.3. Prädiktive Datenanalyse.

Die prädiktiven Datenanalyse liefert zusätzlich auch Erklärungen, warum ein Ereignis eintritt oder nicht. Im Falle des klinischen Outcomes beantwortet man die Frage, warum der Patient einen guten oder schlechten Outcome bekommen kann.

In dieser Arbeit werden Entscheidungsbaume (Breiman & et. al., 1984) verwendet, um diese Frage zu beantworten. Entscheidungsbaume bestehen aus einer Abfolge von binären Entscheidungen, die als Baum darstellbar sind. In jedem Knoten findet eine "Ja-Nein" Entscheidung statt, die Elternknoten: bei "Ja" folgt die Entscheidung im nächsten Knoten auf der linken Seite (Kindknoten), bei "Nein" auf der rechten Seite (13). Die Analyse wurde mit SPSS Modeler 18.3 Keyless C5.0- (102) durchgeführt.

Als Eingangsvariablen wurden folgende verwendet: Art der Anmeldung (Notfall oder elektiv) und initialer Zustand (Tabelle 31). Alle andere Variablen wurden auch ausprobiert aber die keine relevante Signifikanz hatten und deshalb wurden ausgeschlossen.

Typ	Vorschau	Typen	Format	Anmerkungen	
Werte lesen	Werte löschen	Alle Werte löschen			
Field	Messung	Werte	Fehlend	Überprüfen	Rolle /
Alter_K	Nominal	"30 bis 39";"40 bis 49";"50 bis 59";"60 bis 69";"70 ...		Keine	Eingabe
Geschlecht	Nominal	0,0,1,0		Keine	Eingabe
Art von Anmeldung	Nominal	0,0,1,0		Keine	Eingabe
Initial_Zustand_K	Flag	"Nicht Gut";"Gut"		Keine	Eingabe
Art von Behandlung_K	Nominal	Emb,"Emb Komb","Keine Emb"		Keine	Eingabe
Risiko_Index_K	Nominal	Hoch,Niedrig,kein		Keine	Eingabe
Outcome_K	Flag	Unverändert;Besserung		Keine	Ziel
Diagnostik	Nominal	0,0,1,0,2,0		Keine	Keine
Alter	Stetig	[0,0,82,0]		Keine	Keine
Krankenhaus	Nominal	0,0,1,0		Keine	Keine
Blutung	Nominal	0,0,1,0		Keine	Keine
Fok.neur.Defizits ohne Blutung	Nominal	0,0,1,0		Keine	Keine
Kopfschmerzen	Nominal	0,0,1,0		Keine	Keine
Krampfanzfall	Nominal	0,0,1,0		Keine	Keine
Symptom	Nominal	0,0,1,0		Keine	Keine
Rankin Scala Eintritt	Nominal	0,0,1,0,2,0,3,0,4,0,5,0		Keine	Keine
Rankin Scala Eintritt_Kat	Flag	">2";"<=2"		Keine	Keine
Barthel Eintritt	Stetig	[0,0,100,0]		Keine	Keine
Barthel Eintritt Kat	Flag	">70";"<=70"		Keine	Keine
Initial_Zustand	Nominal	0,0,1,0,2,0,3,0,4,0		Keine	Keine
Speitzler-Martin grading-AVM	Nominal	"1";"2";"3";"4";"5";"No Dx"		Keine	Keine
Multiple AVM-Angiomen	Nominal	0,0,1,0		Keine	Keine
AVM-Angiom-Zahl	Nominal	1,0,4,0		Keine	Keine
Lokalisation nach Tentorium	Nominal	0,0,1,0,2,0		Keine	Keine

Tabelle 31: Eingangsvariablen für den Entscheidungsbaum.

Der Stream sieht wie folgt aus:

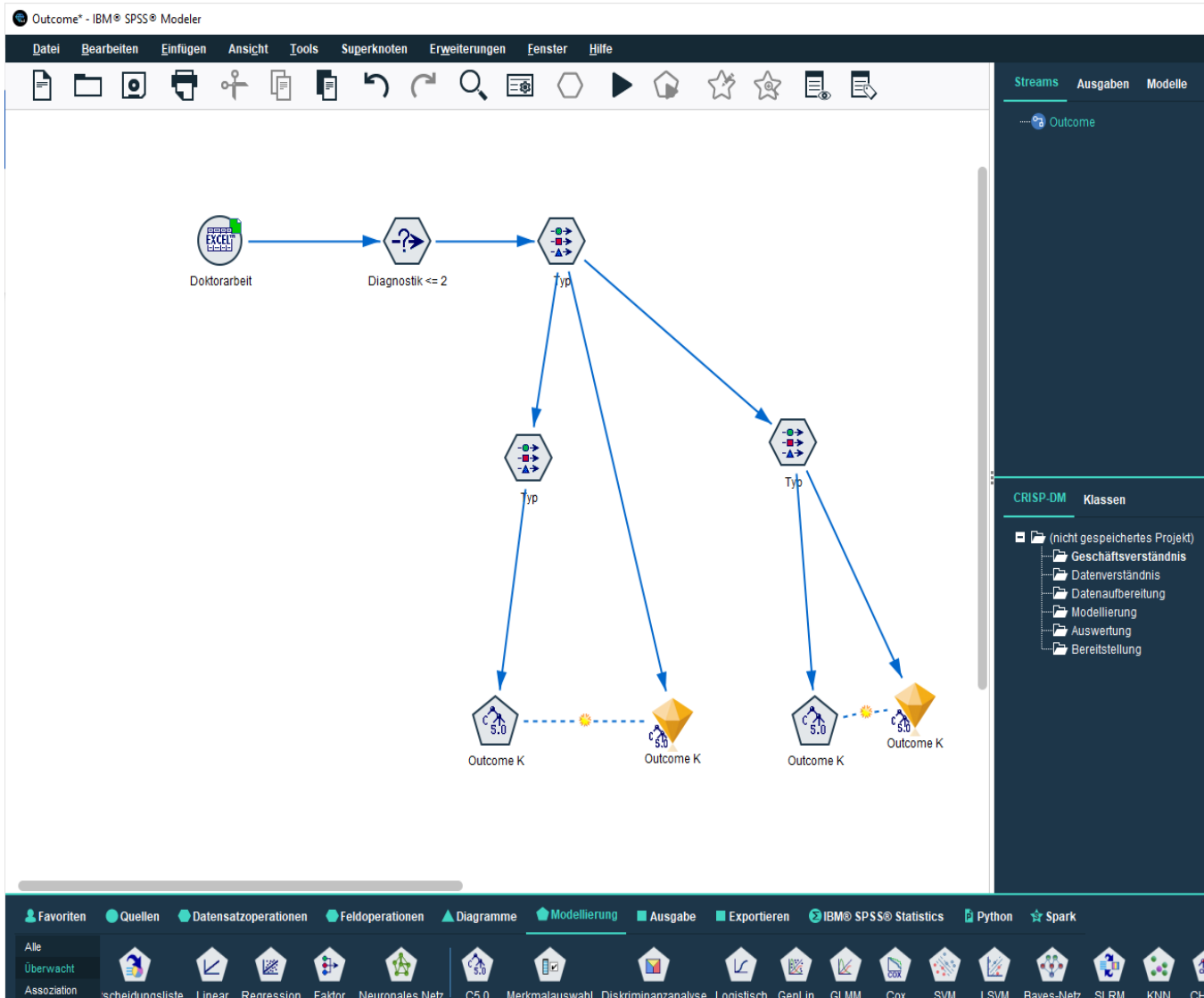


Abbildung 60: Entscheidungsbaum mit den entsprechenden Knoten.

Im Stream kann man oben und links als Erste ein kleines rundliches Bereich sehen. In diesem Bereich als „Doktorarbeit“ tituliert, wurde die Excel-Tabelle geladen.

In die hexagonale nächste Bereich nach rechts und als „Diagnostik<=2“ tituliert, wurden alle Diagnostik <= 2 selektioniert (0=AVM, 1=AVM+Aneurysma, 2= AVM+DAVF).

Oben und rechtsseitig zeigt sich wieder ein kleiner hexagonaler Bereich: das ist ein Knoten und hier werden alle Angaben (Variablen) angegeben.

5.3.1. Erster Baum: Outcome-Index, Art von Anmeldung/Initialer Zustand und Behandlung.

In dem ersten Baum werden die Variable "Art der Anmeldung" sowie "Initial_Zustand" berücksichtigt. Die daraus entstehenden Entscheidungsbäume sehen wie folgt aus:

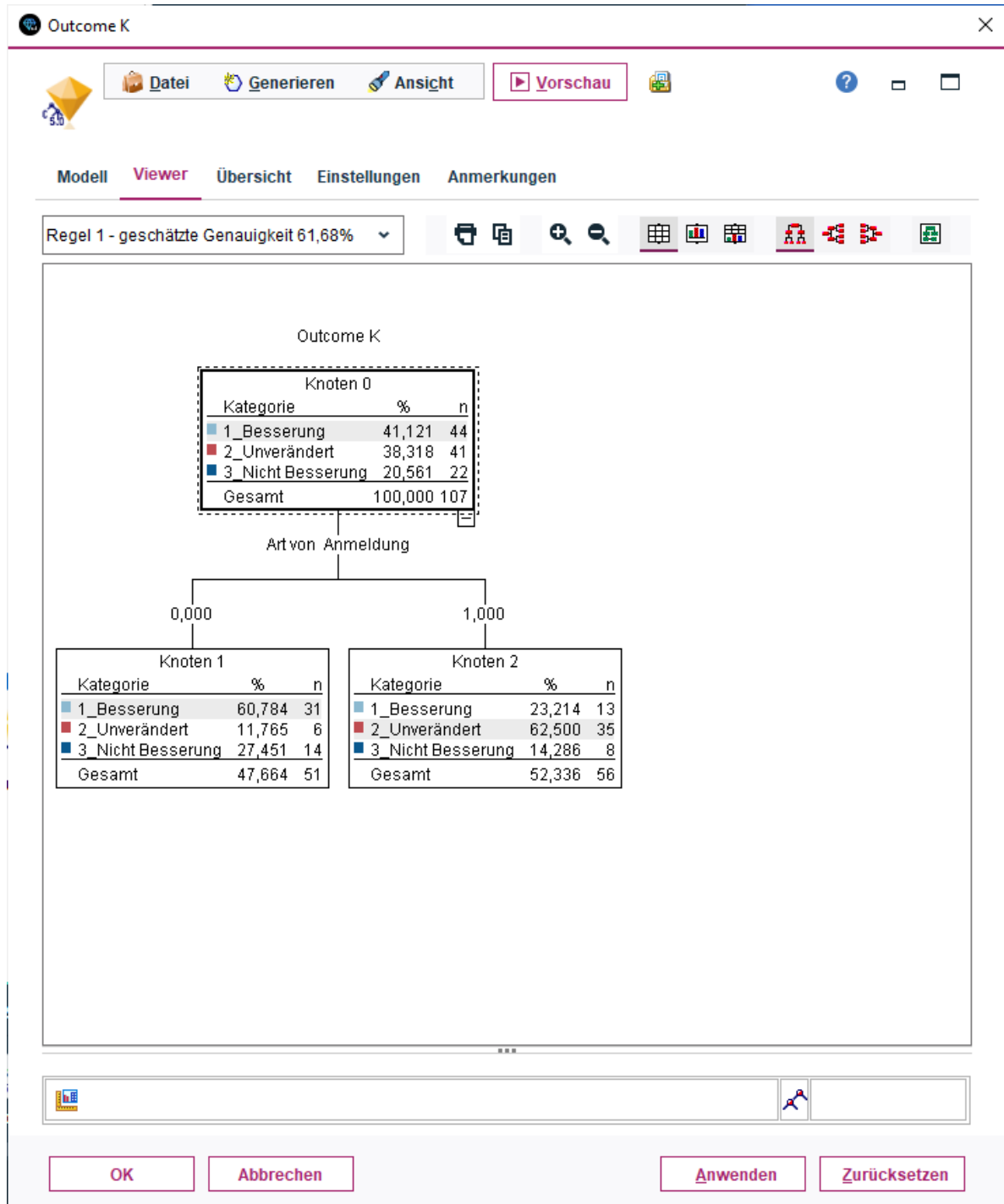


Abbildung 61: Baum mit Art der Anmeldung und Outcome.

Der Outcome K (der Outcome-Index) ist eine abhängige Variable in drei Kategorien sortiert:

- 1- Besserung
- 2- Unverändert
- 3- Nicht Besserung (Verschlechterung)

In diesem Baum (Abbildung 61) kann man folgende Verteilung des Index-Outcome ablesen:

- 1- 41,1% hatten eine Besserung
- 2- 38,3% bleiben unverändert
- 3- 20,6% haben keine Besserung gehabt.

Abhängig von „Art von Anmeldung“, d.h., ob der Patient als Notfall („0“) oder als elektiv („1“) übernommen würde, werden die nächste Aussagen beurteilt:

- 1- Wenn der Patient als „Notfall“ kommt, hat er die Probabilität, dass der „Index-Outcome“ als „Besserung“ von 41,1% auf 60,8% zugenommen hat.
- 2- Wenn der Patient als „elektiv“ kommt, hat er eine Zunahme der Probabilität, dass er unverändert bleibt, von 38,3% auf 62,5%

Das lässt interpretieren, dass die Notfall-Patienten mit Blutung oder schweren Symptomen von einer Behandlung profitieren werden, während die elektiven Fälle keinen Einfluss der Therapie zeigen.

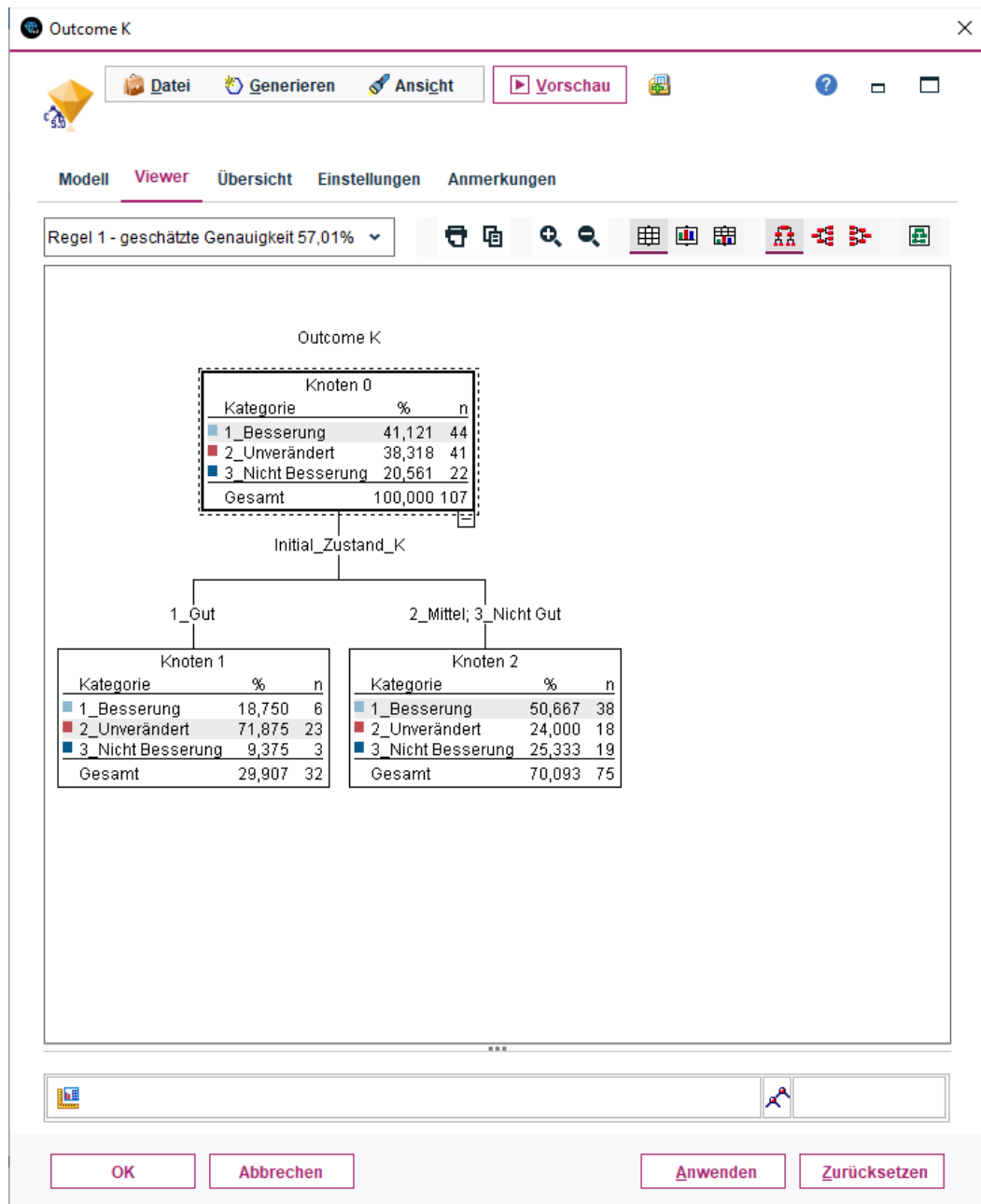


Abbildung 62: Baum ohne „Art der Anmeldung“ und mit Outcome und „Initial_Zustand“

In diesem Baum (Abbildung 62) hat man die gleiche Verteilung des Index-Outcome:

- 1- 41,1% hatten eine Besserung
- 2- 38,3% bleiben unverändert
- 3- 20,6% haben keine Besserung gehabt.

Abhängig von „Initial_Zustand“, d.h., ob der Patient im guten Zustand („1“) oder „2-Mittel-Gut; 3-Nicht gut“ übernommen würde, werden die nächste Aussagen beurteilt:

- 1- Wenn der Patient als initialer Zustand „gut“ kommt, hat er die Probabilität, dass der „Index-Outcome“ als „unverändert“ von 38,3% auf 71,9% steigen wird.
- 2- Wenn der Patient als initiale Zustand „mittel oder nicht gut“ kommt, hat er eine leichte Zunahme der Probabilität, dass er sich verbessert, von 38,3% auf 50,7%

Das lässt interpretieren, dass die Patienten mit einem mittleren oder schlechten initialen Zustand von einer Behandlung sich profitiert werden, während die stabilen Patienten keine positive Einfluss der Therapie zeigen.

5.3.2. Zweiter Baum: Outcome-Index ohne Art von Anmeldung, ohne initialer Zustand, Art von Behandlung und Risiko-Index.

In diesem Baum werden die Variable "Art der Anmeldung" sowie "Initial_Zustand" ausgeschlossen und werden die Variable Outcome-Index, Risiko-Index und Art von Behandlung berücksichtigt. Der Risiko-Index erfasst 11 Risikofaktoren: Übergewicht, Arterielle Hypertonie, Diabetes, Herzerkrankungen, Hyperlipoproteinämia, Depression, Allergie, Rauchen, Alkoholkonsum, Drogenkonsum, Antibabypille/Subkutan. Die daraus entstehenden Entscheidungsbäume sehen wie folgt aus:

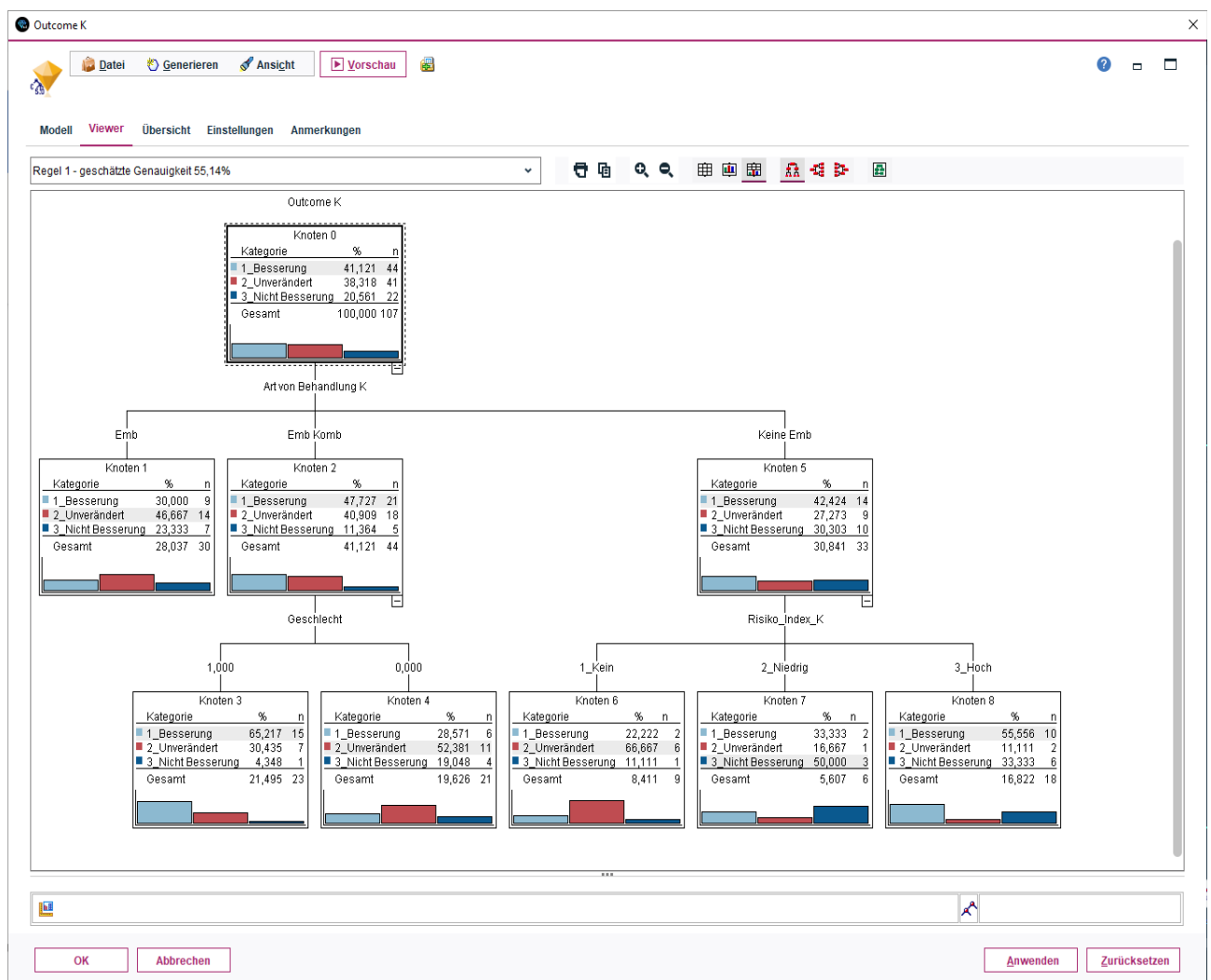


Abbildung 63: Baum mit der Beeinfluss der Risikofaktoren über den Outcome und Art von Behandlung.

In diesem Baum (Abbildung 63) hat man die gleiche Verteilung des Index-Outcome:

- 1- 41,1% hatten eine Besserung
- 2- 38,3% bleiben unverändert
- 3- 20,6% haben keine Besserung gehabt.

Abhängig von „Art von Behandlung“ werden die nächsten Aussagen beurteilt:

- 1- Wenn der Patient eine Embolisation bekommt, reduziert sich die Wahrscheinlichkeit, dass er eine Besserung bekommt (von 41,1% auf 30%) und steigert sich die Probabilität von „unverändert“ (von 38,3% auf 46,7%) und „keine Besserung“ (von 20,6% auf 23,3%).
- 2- Wenn der Patient eine Kombination von Embolisation mit anderen Behandlungen bekommt, reduziert sich die Probabilität, dass er keine Besserung bekommt (von 20,6% auf 11,4%) und steigert sich die Probabilität von „unverändert“ (von 38,3% auf 41%) und „Besserung“ (von 20,6% auf 47,7%).
- 3- Wenn der Patient keine Embolisation bekommt, steigert sich die Probabilität, dass er keine Besserung bekommt (von 20,6% auf 30,3%) und reduziert sich die Probabilität von „unverändert“ (von 38,3% auf 27,3%) mit einer minimalen Steigerung der Besserung (von 41,1% auf 42,4%).
- 4- Wenn der Patient mittels der Kombination von Embolisation mit anderen Modalitäten behandelt ist, verbessern sich noch eindeutiger der Outcome (Steigerung der Besserung von 47,7% auf 65,2%) bei Männern und reduziert signifikant die Status von „nicht Besserung“ (von 11,4 auf 4,3%).
- 5- Wenn der Patient keine Embolisation bekommt, der Risiko-Index beeinflusst den Outcome:
 - a. Wenn keine Risikofaktoren stehen, steigert sich die Probabilität des Outcomes „unverändert“ (von 27,3% auf 66,7%) und reduziert sich die Probabilität von „nicht Besserung“ (von 30,3% auf 11,1%) und auch von „Besserung“ (von 42,4% auf 22,2%).
 - b. Wenn der Patient wenige Risikofaktoren hat, steigert sich die Probabilität des Outcomes „nicht Besserung“ (von 30,3% auf 50%) und reduziert sich die Probabilität von „Besserung“ (von 42,4% auf 33,3%) und auch von „unverändert“ (von 27,3% auf 16,7%).
 - c. Wenn der Patient mehrere Risikofaktoren hat, steigert sich die Probabilität des Outcomes „keine Besserung“ (von 30,3% auf 33,3%) und reduziert sich die Probabilität von „unverändert“ (von 27,3% auf 11,1%).

Das lässt interpretieren, dass die Patienten unter Behandlung mit Embolisation in allgemein (d.h., ohne Einschluss des initialen Zustandes) am Ende unverändert bleiben oder reduziert die Möglichkeit von einer Besserung. Die Probabilität, um ein positiver Einfluss auf das Outcome verbessert sich, wenn man andere Behandlungsmodalitäten kombiniert, insbesondere bei Männern. In der Tat, wenn keine Embolisation in der Behandlung steht, steigen sich die Probabilität von einer Outcome-Verschlechterung, insbesondere wenn der Patient mehr als ein Risikofaktor hat.

5.3.3. Dritter Baum: Outcome-Index und SPG bei Art von Behandlung.

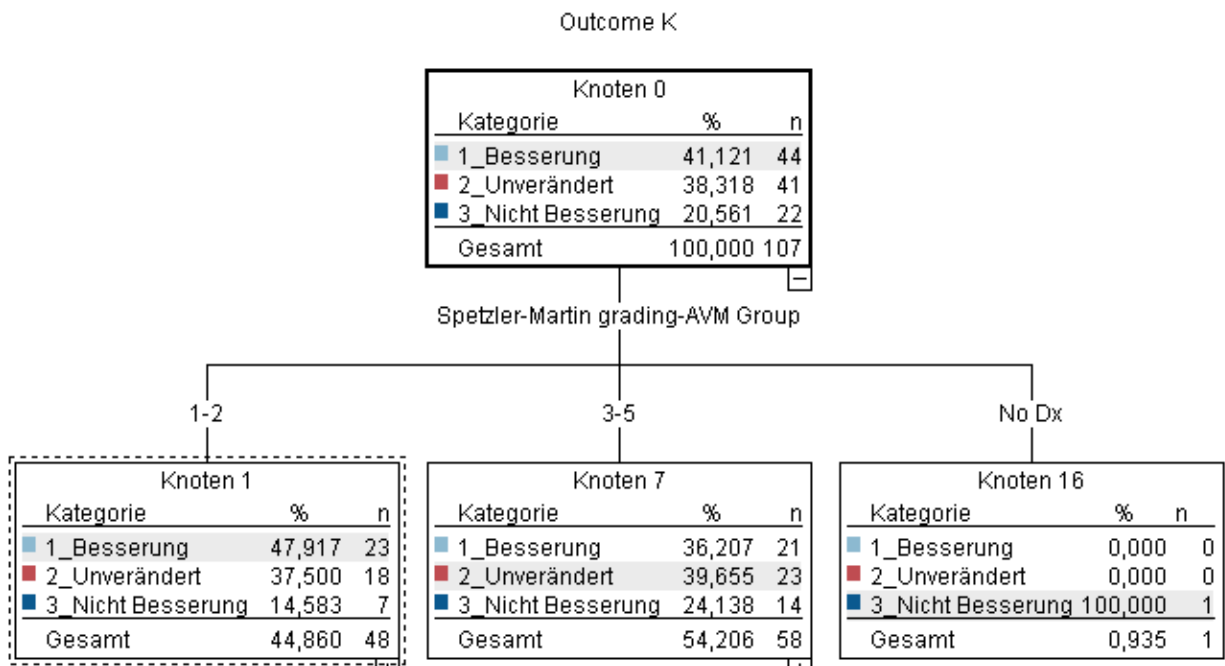


Abbildung 64: Baum mit der Beeinfluss von SMG auf Outcome-Index bei Art von Behandlung.

In diesem Baum (Abbildung 64) werden die Variable "Art der Anmeldung" sowie "Initial_Zustand" ausgeschlossen und werden die Variable Outcome-Index, SMG und Art von Behandlung berücksichtigt.

Bei den Patienten mit einer AVM SMG I oder II die Probabilität einer Besserung nach der Behandlung steigert sich von 41,1% auf 47,9% und die Probabilität von „nicht Besserung“ sinkt von 20,6% auf 14,6% ab.

Bei der Gruppe von SMG III, IV und V zeigt sich keine relevante Beeinflussung.

Somit kann man interpretieren, dass die Patienten mit einer AVM nach SMG I und II von der Behandlung profitieren.

5. DISKUSSION.

Die zerebrale AVMs repräsentieren eine Art von vaskulärer Erkrankung mit einer relevanten Rolle als ätiologische Ursache eines hämorrhagischen Schlaganfalles in jungen Patienten. Es muss diskutiert werden, ob sie wirklich behandelt werden sollen, oder es bestimmte Merkmale der Patienten, wie die Angioarchitektur der Läsion oder die initiale klinische Manifestation des Patienten gibt, um diese Entscheidung rational zu treffen (72). In dieser Studie waren 61,1% der Patienten jünger als 50 Jahre alt.

Viele Aspekte der AVM bleiben noch unklar, wie zum Beispiel die Ätiologie und zunehmende Bedeutung des Nachweises von Störungen in der embryonalen Morphogenese des Kreislaufes mit einem Defekt oder einer Fehlfunktion des embryonalen Reifungsprozesses der Kapillaren im Rahmen eines genetischen Fehlers (65). Auch ist unklar, welche die besten Therapieoptionen sind.

Es haben sich bisher viele Studien und Artikel über dieses Thema beschäftigt, um diese Problematik zu erklären. Es wurden vieler Datenbanken entwickelt, um genau den natürlichen Verlauf der AVM zu beobachten, um die Pathologie besser zu verstehen, zum Beispiel:

- 1- Die New York Islands AVM Hemorrhage Study (77).
- 2- Die Northern Manhattan Stroke Study (NOMASS) (76).
- 3- Die letzte größte randomisierte multizentrische Datenbank wurde im Jahr 2007 entwickelt: ARUBA (Anfang: am 4 April 2007 und Stopp: am 15 April 2013) (58).

Mit ARUBA wollte man konkret untersuchen, ob die Patienten mit unrupturierten AVMs von einer Art von Therapie profitieren. Die Studie wurde aus ethischen Gründen im Jahr 2014 unterbrochen, unter das Argument, dass es schon eindeutig klar war, dass die Patienten mit einer unrupturierter AVM sich nicht von einer aktiven Therapie profitieren und dass die bessere endgültige Option für diese Gruppe von Patienten die konservative Behandlung ist. Das heißt, diese Studie unterstützt nicht die prophylaktische aktive Behandlung der AVMs, um eine Blutung zu vermeiden. Weil diese Ergebnisse nicht klar interpretiert werden konnten, wurde die Zeit der Studie bis zum Jahr 2020 prolongiert (57), mit im Wesentlichen den ähnlichen endgültigen Ergebnissen. Offen ist noch, wie und was ist die bessere therapeutische Option für die rupturierten AVMs ist, wenn sie als erste Manifestation einer intrakraniellen Blutung zeigten (53).

Jedes Krankenhaus hat, nach seiner eigenen Erfahrung, eine „Standard-Therapie“ implementiert. In dieser Studie, dass 2 verschiedene Krankenhäuser eingeschlossen hat, wurde für die Therapieentscheidung nicht diskriminiert, ob die AVM rupturiert oder nicht waren. Die Patienten wurden mittels der Embolisation, der Chirurgie, der Bestrahlung oder die Kombination von 2 oder 3 Methode behandelt. Die Embolisation als individuelle Therapie wurde als erste Option

in den meisten Patienten gewählt (43,15%) und als 2. Häufigste Option die Kombination von Embolisation mit der Chirurgie (21,23%).

Eine Proportion von 42,58% der Patienten dieser Studie hatten einer Blutung als initiale Manifestation und die andere hatten keine Blutung aber sind mit initialen Symptomen angekommen: Kopfschmerzen war dominant mit 26,45%, fokales neurologisches Defizit mit 17,42% und epileptische Anfälle bei 6,45% der Fälle. Nur 1,9% der Patienten waren asymptomatisch.

Die endovaskulären Verfahren als einzelne therapeutische Option oder in Kombination mit der Chirurgie und/oder Bestrahlung bei den Patienten mit zerebralen AVMs haben sich relevant in den letzten 20 Jahren mit der Evolution von neuen Mikrokathetern, Mikrodrähten, flüssigen embolisierenden Substanzen und operativen Techniken entwickelt und dazu hat die medizinische Industrie eine entscheidende Rolle gespielt. Onyx als flüssiges Embolisat wurde schon vor langer Zeit im Markt eingebracht und schnell in der Routine für die zerebrale Embolisation von kranialen vaskulären Malformationen verwendet, weil es noch kontrollierbarer zu injizieren ist als andere Substanzen und wegen des geringeren Risikos einer intrakraniellen Verklebung als Komplikation. Jedoch wurde in unserer Arbeit gesehen, dass die anderen älteren Substanzen wie Histoacryl/Lipiodol, ein besseres Okklusionsrat als Onyx erreicht hat (73% aller komplett embolisierten AVMs).

Die Chirurgie wurde tendenziell als die Therapie mit wenigen Komplikationen im Vergleich mit der Embolisation gesehen aber ihren positiven Einfluss als singuläre Therapie auf den Outcome der Patienten ist begrenzt und verbessert sich eindeutig in Kombination mit der Embolisation. Das kurative Ziel der Embolisation als alleinige Therapie zeigt sich eindeutig limitiert und wurde in dieser Studie nur in 10,2% aller Fälle erreicht.

Um die Fragestellung dieser Studie zu beantworten, ob die Embolisation ein positiver Einfluss über die initiale klinische Situation der Patient mit AVM hat, wurde eine Datenbank elaboriert, mit gezielten orientierenden Variablen, wie Angaben zu Identifikation, Diagnostik, Risikofaktoren, klinischer Zustand der Patienten, insbesondere über die Evolution der initialen Symptome sowie der neurologischen Skala der Patienten (mRS und BI) vor und nach den entsprechenden Behandlungen. Es wurde auch jede Art von Behandlung dokumentiert und registriert, insbesondere eine detaillierte Dokumentation von jeder Angiographie und Embolisation mit Information der SMG jeder AVM. Damit wurde ein eigener Outcome-Index, Risikofaktoren-Index und Initialer Zustand-Skala produziert und damit verschiedene statistische Korrelationen getestet, im Rahmen einer statistischen explorativen Analyse.

In diesem Sinne lassen sich folgenden Aussagen machen:

1. Die Behandlung (allgemein) und die Nachblutung (als negative Angabe nach der Behandlung) sind bei den Patienten mit einer initialen Blutung statistisch abhängig. Das

bedeutet, dass die Patienten mit einer manifesten Blutung, tendenziell eine hohe Probabilität haben, um eine Blutungskomplikation zu bekommen.

2. Auch für die Patienten mit initialen Symptomen, sind die Behandlung zusammen mit der letzten Rankin-Skala (als klinischer Zustand der Patienten nach Behandlung) und auch mit der Nachblutung statistisch abhängig. Bei Patienten mit Symptomen liegt auch eine signifikante Abhängigkeit zwischen der Behandlung und der Nachblutung nach der Behandlung.
3. Die Behandlung hat keine signifikante statistische Abhängigkeit mit dem klinischen Verlauf bei asymptomatischen Patienten, d.h., dass die asymptomatischen Patienten nicht von einer Art von Behandlung profitiert haben.

Bei dem nächsten Niveau der statistischeren Analyse wurde noch eine tiefe prädiktive Bewertung durchgeführt, mit folgenden Befunden:

- 1- Wenn der Patient als „Notfall“ kommt, hat er die Probabilität, dass der „Index-Outcome“ als „Besserung“ von 41,1% auf 60,8% zunehmen wird. Das bedeutet, dass die Patienten mit initialer Blutung oder initialem schwerem klinischen Zustand, trotzdem mehr Nachblutung als Komplikation im Verlauf zeigen, profitieren sich doch von der Behandlung, weil sie am Ende eine bessere klinische Situation erreichen.
- 2- Wenn der Patient als „elektiv“ kommt, hat er eine Zunahme der Probabilität, dass er unverändert bleibt, von 38,3% auf 62,5%. Das lässt interpretieren, dass die elektiven Fälle als „Patienten mit einem stabilen klinischen Zustand“ keinen Einfluss der Therapie zeigen, weil sie am Ende klinisch unverändert bleiben.
- 3- Wenn man noch genauer der klinische Zustand der Patient untersucht als initialer Zustand „gut“, merkt man die Tendenz, dass der „Index-Outcome“ als „unverändert“ von 38,3% auf 71,9% steigen wird, das bedeutet, dass die klinisch stabilen Patienten nach der Behandlung keine Veränderung von ihrer initialen Situation zeigen.
- 4- Ebenfalls, wenn der Patient als initiale Zustand „mittel oder nicht gut“ kommt, er hat eine Zunahme der Probabilität, dass er sich verbessert, von 38,3% auf 50,7%, und das ist ein Argument, um die Behandlung von schwer betroffenen Patienten zu empfehlen.
- 5- Wenn der Patient eine Embolisation als singuläre Therapie bekommt, reduziert sich die Probabilität, dass er eine Besserung bekommt (von 41,1% auf 30%) und steigert sich die Probabilität von „unverändert“ (von 38,3% auf 46,7%) und „keine Besserung“ (von 20,6% auf 23,3%), ohne zu differenzieren, ob der initiale klinische Zustand der Patient gut oder nicht war.
- 6- Wenn der Patient eine Kombination von Embolisation mit anderen Behandlungen bekommt, reduziert sich die Probabilität, dass er „keine Besserung“ bekommt (von 20,6% auf 11,4%) und steigert sich die Probabilität von „unverändert“ (von 38,3% auf 41%)

und „Besserung“ (von 20,6% auf 47,7%), somit zeigt sich ein Benefiz der Behandlung, wenn die Embolisation mit der Chirurgie kombiniert ist.

- 7- Wenn der Patient keine Embolisation bekommt und als Behandlung die Bestrahlung oder die Chirurgie hat, steigert sich die Probabilität, dass er „keine Besserung“ bekommt (von 20,6% auf 30,3%) und reduziert sich die Probabilität von „unverändert“ (von 38,3% auf 27,3%) mit einer minimalen Steigerung der Besserung (von 41,1% auf 42,4%), und das zeigt eindeutig, dass die Embolisation einen positiven Einfluss auf die Chirurgie und die Bestrahlung hat.
- 8- Wenn der Patient männlich ist und mittels der Kombination von Embolisation mit anderen Modalitäten behandelt wird, unabhängig einer leichten oder schweren initialen klinischen Situation, verbessern sich noch eindeutiger das Outcome (Steigerung der Besserung von 47,7% auf 65,2%) und reduziert signifikant der Status von „nicht Besserung“ (von 11,4 auf 4,3%), d.h., es gibt einen unklaren protektiven Faktor bei Männer, dass sie besser bei der Behandlung als die Frauen reagieren. Das würde die Indikation der kombinierten Behandlung der AVMs bei Männern unterstützen.
- 9- Wenn der Patient keine Embolisation bekommt, d.h., er entweder chirurgisch behandelt oder bestrahlt wird, wird der Risiko-Index auf den Outcome wie folgt beeinflusst:
 - a. Wenn keine Risikofaktoren vorhanden sind, steigert sich die Probabilität des Outcomes „unverändert“ (von 27,3% auf 66,7%) und reduziert sich die Probabilität von „nicht Besserung“ (von 30,3% auf 11,1%) und auch von „Besserung“ (von 42,4% auf 22,2%), das bedeutet, dass keine Wirkung bei fehlenden Risikofaktoren auf die Prognose des Patienten unter chirurgischer Behandlung oder Bestrahlung gibt.
 - b. Wenn der Patient wenige Risikofaktoren hat, maximal ein Risikofaktor präsent ist, steigert sich die Probabilität des Outcomes „nicht Besserung“ (von 30,3% auf 50%) und reduziert sich die Probabilität von „Besserung“ (von 42,4% auf 33,3%) und auch von „unverändert“ (von 27,3% auf 16,7%), d.h., man hat einen klaren negativen Einfluss der Risikofaktoren in der Prognose der chirurgischen oder bestrahlten Patienten.
 - c. Wenn der Patient mehrere Risikofaktoren hat, mehr als 1, steigert sich die Probabilität des Outcomes „keine Besserung“ (von 30,3% auf 33,3%) und reduziert sich die Probabilität von „unverändert“ (von 27,3% auf 11,1%), das zeigt eine eindeutige negative Wirkung der Risikofaktoren auf die Prognose der chirurgischen und bestrahlten Patienten.

Diese Information lässt interpretieren, dass die Patienten unter Behandlung mit Embolisation in allgemein am Ende unverändert bleiben, oder eher schlechter werden. Die Probabilität, um ein positiver Einfluss auf den Outcome verbessert sich, mit andere Behandlungsmodalitäten,

insbesondere bei Männern. In der Tat, wenn keine Embolisation in der Behandlung steht, steigen sich die Probabilität von einer Outcome-Verschlechterung, insbesondere wenn der Patient mehr als ein Risikofaktor hat, d.h., die Embolisation allein zeigt kein Benefiz in der Prognose der Patienten aber hilft für ein besseres Outcome der Chirurgie und der Bestrahlung.

Nach der Spetzler-Martin Klassifikation zeigt sich auch:

- Bei den Patienten mit einer AVM SMG I oder II die Probabilität einer Besserung nach einer Behandlung steigert sich von 41,1% auf 47,9% und die Probabilität von „nicht Besserung“ sinkt von 20,6% auf 14,6% ab. Das unterstützt die Behandlung von die AVMs Grad I und II.
- Bei der Gruppe von SMG III, IV und V zeigt sich keine relevante Einfluss der Therapie.

Man kann interpretieren, dass die Patienten mit einer AVM nach SMG I und II von einer Behandlung profitieren.

6. LITERATURVERZEICHNIS.

1. Al-Shahi R, Warlow C (2001) A systematic review of the frequency and prognosis of arteriovenous malformations of the brain in adults. *Brain* 124:1900-26.
2. Barrow DL, Spector RH, Braun IF, Landman JA, Tindall SC, Tindall GT (1985) Classification and treatment of spontaneous carotid-cavernous sinus fistulas. *J Neurosurgery* 62: 248-56.
3. Becker H, Hader C, Schumacher M (2010) Blutung nach Embolisation einer zerebralen AVM [Hemorrhage after embolization of a cerebral AVM]. *Clin Neuroradiol.* 20:61-5.
4. Berenstein A., Lasjaunias P. (1992) Classification of Brain Arteriovenous Malformations. In: *Surgical Neuroangiography*. Springer, Berlin, Heidelberg.
5. Berger, K. Epidemiologie zerebrovaskulärer Erkrankungen (2001) In: Hartmann A, Heiss WD. *Der Schlaganfall*. Steinkopff, Darmstadt.
6. Berman MF, Hartmann A, Mast H, Sciacca RR, Mohr JP, Pile-Spellman J, Young WL (1999) Determinants of resource utilization in the treatment of brain arteriovenous malformations. *AJNR* 20:2004-8.
7. Bhatia KD, Lee H, Kortman H, Klostranec J, Guest W, Wälchli T, Radovanovic I, Krings T, Pereira VM (2022) Endovascular Management of Intracranial Dural AVFs: Principles. *AJNR* 43:160-166.
8. Breiman, L. & et. al. (1984). *Classification and Regression Trees*. Routledge. New York.
9. Broderick JP, Adeoye O, Elm J (2017) Evolution of the Modified Rankin Scale and Its Use in Future Stroke Trials. *Stroke* 48:2007 -2012.
10. Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, Tomsick T, Huster G (1993) Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality. *Stroke* 24:987-93.
11. Burks JD, Luther EM, Govindarajan V, Chen SH, Starke RM (2021) Treatment-Associated Stroke in Patients Undergoing Endovascular Therapy in the ARUBA Trial. *Stroke* 52:710-714.
12. Caceres JA, Goldstein JN (2012) Intracranial hemorrhage. *Emerg Med Clin North Am* 30:771-94.
13. Chee, J. C. (2002). Partitioning Groups using Classification and Regression Tree in Biomedical Research. http://binfo.ym.edu.tw/edu/seminars/pdf/CART_YMUBC.pdf.
14. Cognard C, Gobin YP, Pierot L, Bailly AL, Houdart E, Casasco A, Chiras J, Merland JJ (1995) Cerebral dural arteriovenous fistulas: clinical and angiographic correlation with a revised classification of venous drainage. *Radiology* 194:671-80.
15. Cognard C (2015) A randomized trial of unruptured brain arteriovenous malformations study: what impact on clinical care and therapeutic decision? *AJNR* 36:619-22.
16. Dewilde S, Annemans L, Peeters A, Hemelsoet D, Vandermeeren Y, Desfontaines P, Brouns R, Vanhooren G, Cras P, Michielsens B, Redondo P, Thijs V (2017) Modified Rankin scale as a determinant of direct medical costs after stroke. *Int J Stroke* 12:392-400.
17. Elisevich K, Cunningham IA, Assis L (1995) Size estimation and magnification error in radiographic imaging: implications for classification of arteriovenous malformations. *AJNR* 16:531-8.
18. Elkind MS, Sacco RL (1998) Stroke risk factors and stroke prevention. *Semin Neurol.* 18:429-40.
19. Feghali J, Huang J (2019) Updates in arteriovenous malformation management: the post-ARUBA era. *Stroke Vasc Neurol* 5:34-39.
20. Fernández-Melo R, López-Flores G, Cruz-García O, Jordán-González J, Felipe-Morán A, Benavides-Barbosa J, Mosquera-Betancourt G (2003) Modalidades de tratamiento de las malformaciones arteriovenosas cerebrales [Modes of treatment for arteriovenous malformations of the brain]. *Rev Neurol* 37:967-75.

21. Fiehler J, Stapf C (2008) ARUBA--beating natural history in unruptured brain AVMs by intervention. *Neuroradiology* 50:465-7.
22. Friedlander RM (2007) Clinical practice. Arteriovenous malformations of the brain. *N Engl J Med* 356:2704-12.
23. Gandhi D, Chen J, Pearl M, Huang J, Gemmete JJ, Kathuria S (2012) Intracranial dural arteriovenous fistulas: classification, imaging findings, and treatment. *AJNR* 33:1007-13.
24. Garzelli L, Shotar E, Blauwblomme T, Sourour N, Alias Q, Stricker S, Mathon B, Kossoroff M, Gariel F, Boddaert N, Brunelle F, Meyer P, Naggara O, Clarençon F, Boulouis G (2020) Risk Factors for Early Brain AVM Rupture: Cohort Study of Pediatric and Adult Patients. *AJNR* 41:2358-2363.
25. Geibprasert S, Pereira V, Krings T, Jiarakongmun P, Toulgoat F, Pongpech S, Lasjaunias P (2008) Dural arteriovenous shunts: a new classification of craniospinal epidural venous anatomical bases and clinical correlations. *Stroke* 39:2783-94.
26. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES, Fox CS, Franco S, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Huffman MD, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Magid D, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER, Moy CS, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Schreiner PJ, Sorlie PD, Stein J, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB (2013) American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 127:6-245.
27. Gobin YP, Laurent A, Merienne L, Schlienger M, Aymard A, Houdart E, Casasco A, Lefkopoulos D, George B, Merland JJ (1996) Treatment of brain arteriovenous malformations by embolization and radiosurgery. *J Neurosurg* 85:19-28.
28. Greenberg SM, Briggs ME, Hyman BT, Kokoris GJ, Takis C, Kanter DS, Kase CS, Pessin MS (1996) Apolipoprotein E epsilon 4 is associated with the presence and earlier onset of hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. *Stroke* 27:1333-7.
29. Gruber A. Zerebrale durale arteriovenöse Fisteln (2012) *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* 13: 98-100.
30. Hartmann A, Mast H, Mohr JP, Koennecke HC, Osipov A, Pile-Spellman J, Duong DH, Young WL (1998) Morbidity of intracranial hemorrhage in patients with cerebral arteriovenous malformation. *Stroke* 29:931-4.
31. Hartmann A, Pile-Spellman J, Stapf C, Sciacca RR, Faulstich A, Mohr JP, Schumacher HC, Mast H (2002) Risk of endovascular treatment of brain arteriovenous malformations. *Stroke* 33:1816-20.
32. Henderson AD, Miller NR (2018) Carotid-cavernous fistula: current concepts in aetiology, investigation, and management. *Eye (Lond)* 32:164-172.
33. Henkes H, Nahser HC, Berg-Dammer E, Weber W, Lange S, Kühne D (1998) Endovascular therapy of brain AVMs prior to radiosurgery. *Neurol Res* 20:479-92.
34. Hinson HE, Hanley DF, Ziai WC (2010) Management of intraventricular hemorrhage. *Curr Neurol Neurosci Rep* 10:73-82.
35. Hofmeister C, Stapf C, Hartmann A, Sciacca RR, Mansmann U, terBrugge K, Lasjaunias P, Mohr JP, Mast H, Meisel J (2000) Demographic, morphological, and clinical characteristics of 1289 patients with brain arteriovenous malformation. *Stroke* 31:1307-10.
36. Ingall T (2004) Stroke--incidence, mortality, morbidity and risk. *J Insur Med* 36:143-52.
37. Jafar JJ, Davis AJ, Berenstein A, Choi IS, Kupersmith MJ (1993) The effect of embolization with N-butyl cyanoacrylate prior to surgical resection of cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 78:60-9.
38. Jahan R, Murayama Y, Gobin YP, Duckwiler GR, Vinters HV, Viñuela F (2001) Embolization of arteriovenous malformations with Onyx: clinicopathological experience in 23 patients. *Neurosurgery* 48:984-95.
39. Jayaraman MV, Marcellus ML, Hamilton S, Do HM, Campbell D, Chang SD, Steinberg GK, Marks MP (2008) Neurologic complications of arteriovenous malformation embolization using liquid embolic agents. *AJNR* 29:242-6.

40. Jordan JE, Marks MP, Lane B, Steinberg GK (1996) Cost-effectiveness of endovascular therapy in the surgical management of cerebral arteriovenous malformations. *AJNR* 17:247-54.
41. Kaplan H, Aronson S, Browder E (1961) Vascular malformations of the brain. An anatomical study. *J Neurosurg* 18:630-5.
42. Karlsson B, Jokura H, Yang HC, Yamamoto M, Martinez R, Kawagishi J, Guo WY, Beute G, Pan DHC, Aiyama H, Chung WY, Söderman M, Yeo TT (2019) The NASSAU (New ASSESSment of cerebral Arteriovenous Malformations yet Unruptured) Analysis: Are the Results From The ARUBA Trial Also Applicable to Unruptured Arteriovenous Malformations Deemed Suitable for Gamma Knife Surgery?. *Neurosurgery* 85:118-124.
43. Karlsson B, Jokura H, Yang HC, Yamamoto M, Martinez R, Kawagishi J, Guo WY, Beute G, Chung WY, Söderman M, Yeo TT (2020) Clinical outcome following cerebral AVM hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 162:1759-1766.
44. Kasner SE (2006) Clinical interpretation and use of stroke scales. *Lancet Neurol* 5:603-12.
45. Katano S, Yano T, Ohori K, Kouzu H, Nagaoka R, Honma S, Shimomura K, Inoue T, Takamura Y, Ishigo T, Watanabe A, Koyama M, Nagano N, Fujito T, Nishikawa R, Ohwada W, Hashimoto A, Katayose M, Ishiai S, Miura T (2021) Barthel Index Score Predicts Mortality in Elderly Heart Failure - A Goal of Comprehensive Cardiac Rehabilitation. *Circ J* 86:70-78.
46. Kerr DM, Fulton RL, Lees KR; VISTA Collaborators (2012) Seven-day NIHSS is a sensitive outcome measure for exploratory clinical trials in acute stroke: evidence from the Virtual International Stroke Trials Archive. *Stroke* 43:1401-3.
47. Kjellberg RN. Radiosurgery. *Neurosurgery*. 1989 Oct;25(4):670-2.
48. Kolominsky-Rabas PL, Sarti C, Heuschmann PU, Graf C, Siemonsen S, Neundoerfer B, Katalinic A, Lang E, Gassmann KG, von Stockert TR (1998) A prospective community-based study of stroke in Germany--the Erlangen Stroke Project (ESPro): incidence and case fatality at 1, 3, and 12 months. *Stroke* 29:2501-6.
49. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU (2001) Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke* 32:2735-40.
50. Kuerten S, Sparing R, Rottlaender A, Rodi M, Seifert M, Barbe MT, Fink GR (2009) Die Durafistel - ein unscheinbares morphologisches Korrelat mit grossen Konsequenzen [The dural arteriovenous fistula - an unimposing morphological correlate with imposing consequences]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 77:699-707.
51. Landwehr P, Arnold S, Voshage G, Reimer P (2008) Grundlagen der Embolisation und anderer verschliessender Verfahren [Embolotherapy: principles and indications]. *Radio-loge* 48:73-95.
52. Liu F, Tsang RC, Zhou J, Zhou M, Zha F, Long J, Wang Y (2020) Relationship of Barthel Index and its Short Form with the Modified Rankin Scale in acute stroke patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 29:105033. E-pub.
53. Magro E, Gentric JC, Darsaut TE, Ziegler D, Msi, Bojanowski MW, Raymond J (2017) Responses to ARUBA: a systematic review and critical analysis for the design of future arteriovenous malformation trials. *J Neurosurg* 126:486-494.
54. Mahoney FI, Barthel DW (1965) Functional evaluation: the Barthel index. *Md State Med J* 14:61-5.
55. Mast H, Koennecke HC, Meisel J, Osipov A, Hartmann A, Lasjaunias P, Pile-Spellman J, Hacein-Bey L, Young WL, Mohr JP (1998) Zur Therapie zerebraler arteriovenöser Malformationen [Therapy of cerebral arteriovenous malformations]. *Nervenarzt* 69:287-95.
56. Miller TR, Gandhi D (2015) Intracranial Dural Arteriovenous Fistulae: Clinical Presentation and Management Strategies. *Stroke* 46:2017-25.
57. Mohr JP, Overbey JR, Hartmann A, Kummer RV, Al-Shahi Salman R, Kim H, van der Worp HB, Parides MK, Stefani MA, Houdart E, Libman R, Pile-Spellman J, Harkness K, Cordonnier C, Moquete E, Biondi A, Klijn CJM, Stapf C, Moskowitz AJ; ARUBA co-

- investigators (2020) Medical management with interventional therapy versus medical management alone for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): final follow-up of a multicentre, non-blinded, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 19:573-581.
58. Mohr JP, Parides MK, Stapf C, Moquete E, Moy CS, Overbey JR, Al-Shahi Salman R, Vi-caut E, Young WL, Houdart E, Cordonnier C, Stefani MA, Hartmann A, von Kummer R, Biondi A, Berkefeld J, Klijn CJ, Harkness K, Libman R, Barreau X, Moskowitz AJ; interna-tional ARUBA investigators (2014) Medical management with or without interventional therapy for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): a multicentre, non-blinded, randomised trial. *Lancet* 383:614-21.
 59. Nussbaum ES, Heros RC, Camarata PJ (1995) Surgical treatment of intracranial arterio-venous malformations with an analysis of cost-effectiveness. *Clin Neurosurg* 42:348-69.
 60. Quinn TJ, Langhorne P, Stott DJ (2011) Barthel index for stroke trials: development, properties, and application. *Stroke* 42:1146-51.
 61. Qureshi AI, Tuhim S, Broderick JP, Batjer HH, Hondo H, Hanley DF (2001) Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 344:1450-60.
 62. Rammos SK, Gardenghi B, Bortolotti C, Cloft HJ, Lanzino G (2016) Aneurysms Associ-ated with Brain Arteriovenous Malformations. *AJNR* 37:1966-1971.
 63. Reith W, Viera J, Grunwald IQ, Papanagiotou P (2007) Diagnostik und Therapie duraler arteriovenöser Fisteln [Diagnosis and therapy of dural arteriovenous fistulas]. *Radiologe* 47:875-80.
 64. Reynolds MR, Lanzino G, Zipfel GJ (2017) Intracranial Dural Arteriovenous Fistulae. *Stroke* 48:1424-1431.
 65. Rhoten RL, Comair YG, Shedid D, Chyatte D, Simonson MS (1997) Specific repression of the preproendothelin-1 gene in intracranial arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 86:101-8.
 66. Richling B, Killer M (2000) Endovascular management of patients with cerebral arteriove-nous malformations. *Neurosurg Clin N Am* 11:123-45.
 67. Richling B (2002) Endovaskuläre Verfahren zur Behandlung von intrakraniellen Gefäß-mißbildungen oder Aneurysmen. *Journal für Neurologie Neurochirurgie und Psychiatrie* 3: 12-16.
 68. Rothwell PM, Buchan A, Johnston SC (2006) Recent advances in management of transi-ent ischaemic attacks and minor ischaemic strokes. *Lancet Neurol* 5:323-31.
 69. Rothwell PM, Coull AJ, Silver LE, Fairhead JF, Giles MF, Lovelock CE, Redgrave JN, Bull LM, Welch SJ, Cuthbertson FC, Binney LE, Gutnikov SA, Anslow P, Banning AP, Mant D, Mehta Z (2005) Oxford Vascular Study. Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). *Lancet* 366:1773-83.
 70. Runde D (2019) Calculated Decisions: Modified Rankin Scale (mRS) for Neurologic Disa-bility. *Emerg Med Pract* 21:CD4-CD5.
 71. Shah S, Vanclay F, Cooper B (1989) Improving the sensitivity of the Barthel Index for stroke rehabilitation. *J Clin Epidemiol* 42:703-9.
 72. Shankar JJ, Menezes RJ, Pohlmann-Eden B, Wallace C, terBrugge K, Krings T (2013) Angioarchitecture of brain AVM determines the presentation with seizures: proposed scoring system. *AJNR* 34:1028-34.
 73. Söderman M, Karlsson B, Launnay L, Thuresson B, Ericson K (2000) Volume measure-ment of cerebral arteriovenous malformations from angiography. *Neuroradiology* 42:697-702.
 74. Spetzler RF, Martin NA, Carter LP, Flom RA, Raudzens PA, Wilkinson E (1987) Surgical management of large AVM's by staged embolization and operative excision. *J Neurosurg* 67:17-28.
 75. Spetzler RF, Martin NA (1986) A proposed grading system for arteriovenous malfor-mations. *J Neurosurg* 65:476-83.

76. Stapf C, Labovitz DL, Sciacca RR, Mast H, Mohr JP, Sacco RL (2002) Incidence of adult brain arteriovenous malformation hemorrhage in a prospective population-based stroke survey. *Cerebrovasc Dis* 13:43-6.
77. Stapf C, Mast H, Sciacca RR, Berenstein A, Nelson PK, Gobin YP, Pile-Spellman J, Mohr JP; New York Islands AVM Study Collaborators (2003) The New York Islands AVM Study: design, study progress, and initial results. *Stroke* 34:29-33.
78. Stapf C, Mohr JP, Pile-Spellman J, Solomon RA, Sacco RL, Connolly ES Jr (2001) Epidemiology and natural history of arteriovenous malformations. *Neurosurg Focus* 11(5):e1.
79. Stapf C (2006) Neurologie des malformations artérioveineuses cérébrales [The neurology of cerebral arteriovenous malformations]. *Rev Neurol (Paris)* 162:1189-203.
80. Stapf C (2010) The rationale behind "A Randomized Trial of Unruptured Brain AVMs" (ARUBA). *Acta Neurochir Suppl* 107:83-5.
81. Struffert T, Engelhorn T, Dölken M, Holbach L, Dörfler A (2008) Neuroradiologische Diagnostik und interventionelle Therapie bei Carotis-cavernosus-Fisteln [Neuroradiological diagnosis and interventional therapy of carotid cavernous fistulas]. *Radiologe* 48:1124-32.
82. Suh DC, Lee JH, Kim SJ, Chung SJ, Choi CG, Kim HJ, Kim CJ, Kook M, Ahn HS, Kwon SU, Kim JS (2005) New concept in cavernous sinus dural arteriovenous fistula: correlation with presenting symptom and venous drainage patterns. *Stroke* 36:1134-9.
83. Teo M, St George J, Lawton MT (2015) Time for BARBADOS after ARUBA trial. *Br J Neurosurg* 29:635-6.
84. Turkey, J. (1977). *Exploratory data analysis*. Reading, MA: Addison-Wesley.
85. Valavanis A, Yaşargil MG (1988) The endovascular treatment of brain arteriovenous malformations. *Adv Tech Stand Neurosurg* 24:131-214.
86. van Rooij WJ, Sluzewski M, Beute GN (2007) Brain AVM embolization with Onyx. *AJNR* 28:172-7.
87. Viñuela F, Dion JE, Duckwiler G, Martin NA, Lylyk P, Fox A, Pelz D, Drake CG, Girvin JJ, Debrun G (1991) Combined endovascular embolization and surgery in the management of cerebral arteriovenous malformations: experience with 101 cases. *J Neurosurg* 75:856-64.
88. Viñuela F, Fox AJ, Pelz D, Debrun G (1986) Angiographic follow-up of large cerebral AVMs incompletely embolized with isobutyl-2-cyanoacrylate. *AJNR* 7:919-25.
89. Weimar C, König IR, Kraywinkel K, Ziegler A, Diener HC; German Stroke Study Collaboration (2004) Age and National Institutes of Health Stroke Scale Score within 6 hours after onset are accurate predictors of outcome after cerebral ischemia: development and external validation of prognostic models. *Stroke* 35:158-62.
90. Wong J, Slomovic A, Ibrahim G, Radovanovic I, Tymianski M (2017) Microsurgery for ARUBA Trial (A Randomized Trial of Unruptured Brain Arteriovenous Malformation)-Eligible Unruptured Brain Arteriovenous Malformations. *Stroke* 48:136-144.
91. Zaki Ghali MG, Kan P, Britz GW (2019) Curative Embolization of Arteriovenous Malformations. *World Neurosurg* 129:467-486.
92. Zhou M, Liu X, Zha F, Liu F, Zhou J, Huang M, Luo W, Li W, Chen Y, Qu S, Xue K, Fu W, Wang Y (2021) Stroke outcome assessment: Optimizing cutoff scores for the Longshi Scale, modified Rankin Scale and Barthel Index. *PLoS One* 16:e0251103. E-pub.
93. <https://www.bvmed.de/de/branche/standort-deutschland/branchenstudien/fallstudie-5-gefaesskurzschluss-arteriovenoese-embolisation>. Fallstudien zur Innovation in der Medizintechnologie-Industrie. Fallstudie 5. Gefäßkurzschluss: Arteriovenöse Embolisation.
94. https://www.dgni.de/images/stories/Leitlinien/akuttherapie_des_ischaemischen_schlaganfalls.pdf. Leitlinien der DGN 2008. Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls.
95. https://dgn.org/wp-content/uploads/2013/01/II08kap_029.pdf. Leitlinien der DGN 2008. Zerebrale arteriovenöse Malformationen.
96. https://dgn.org/wp-content/uploads/2012/12/II_22_2012_akuttherapie_des_ischmischen_schlaganfalls_archiviert.pdf. Leitlinien der DGN 2012. Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls.
97. https://dgn.org/wp-content/uploads/2012/12/030088_LL_Zerebrale_Gefäßmalformationen.pdf. Leitlinien der DGN 2015. Zerebrale arteriovenöse Malformationen.

98. https://dgn.org/wp-content/uploads/2021/05/030_046_LL_Akuttherapie_Ischaemischer_Schlaganfall_2021.pdf. Leitlinien der DGN 2021. Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls.
99. https://dgn.org/wp-content/uploads/2021/06/030002_LL_Intrazerebrale-Blutungen_-_2021_6.1.pdf. Leitlinien der DGN 2021. Behandlung von spontanen intrazerebralen Blutungen.
100. <https://geekreprieve.com/tag/arteriovenous-malformation-avm/>.
101. <https://www.gelbe-liste.de/krankheiten/hirnblutung>.
102. <https://www.ibm.com/docs/de/spss-modeler/18.3.0?topic=trees-c50-node>.
103. <https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/kopf-klinik-zentrum/neurochirurgische-klinik/behandlungsspektrum/erkrankungen/aneurysmen-und-gefaessmissbildungen#layer=/erkrankungen/aneurysma-und-gefaessmissbildungen-202011>. Neurochirurgische Klinik: Cerebrale Gefäßmalformationen - Universitätsklinikum Heidelberg (2010).
104. <https://www.neurochirurgie-lariboisiere.com/mav/>.
105. <https://virclinic.com/brain-hemorrhage/carotico-cavernous-fistula-and-dural-av-malformation/>.

7. ANHANG.

Teil 1	Teil 2	Teil 3	Teil 4	Teil 5	Teil 6	Teil 7	Teil 8
Alt Einschluss	Faktorenmangel	BS Prae 2. Emb	ACoP	Durchmesser des venösen Aneurysmas	AVM-Diagnostik-Embolisation-Zeit	Durchleuchtung 1er Emb	Zeit zwischen die 1er. Und 2 er. Erneute Blutung-OP
Letzte Glasgow	Colitis ulcerosa	Glasgow Post 2. Emb	ACM	Lokalisation des venösen Aneurysmas:	AVM-Diagnostik-Embolisation-Zeit Rechnung	Durchleuchtung 2er Emb	Zeit zwischen die 2er. Und 3 er. Erneute Blutung-OP
Symptomatisch	Antibabypille/Subkutan-Zeit	RS-Post 2. Emb	ACE	Totale Exstirpation	AVM-Diagnostik-Embolisation-Zeit Intervall	Durchleuchtung 3er Emb	AVM-Zunahme oder rezidiv-OP
Tot	Cumarine	BS-Post 2. Emb	ACP	Partielle Exstirpation	Datum der 1.er Diagnostik	Durchleuchtung 4er Emb	OP der Läsion Kosten
Asymptomatisch	ASS	Glasgow Prae 3. Emb	ACI	Embolisationen nach Op	Erste Embolisationsdatum	Durchleuchtung 5er Emb	Extra-Op
Embolisationsmaterial mit Kombinationen	Clopidogrel	RS Prae 3. Emb	A. Pericallosa	Embolisation nach Bestrahlung	Letzte Embolisationsdatum	Durchleuchtung 6er Emb	Total OP gemacht
Besserung nach Behandlung	Aggrenox (Dipyridamole)	BS Prae 3. Emb	A. choroidea anterior	OP nach Bestrahlung	Tagen Dx bis Letzte Embolisation	Total Durchleuchtung	Total Extra-Op Kosten
Art von Patienten (Neuer Patient, Kontrolle, sukzessiv)	Vor-Transfusion	Glasgow Post 3. Emb	A meningea media	Bestrahlung nach Op	Erste Bildgebung bei Malformationverdacht	Krampfanfälle in erste 24 Stunden	Kosten 1er Emb.
Letzte Diagnostik	Verwandte mit vaskulärer Pathologie	RS-Post 3. Emb	A. Auricularis	AVM-Zunahme oder Rezidiv nach Behandlung	Blutung-Embolisation-Zeit	Lokale Infektion bei Emb.	Kosten 2er Emb.
Grund der neue Eintritt	Welche vaskuläre Pathologie	BS-Post 3. Emb	A pharyngea ascendente	AVM-Zunahme oder Rezidiv - nach Art von Behandlung	Blutung-letzte Embolisation-Zeit Rechnung	Lokale Hämatom bei Emb.	Kosten 3er Emb.
Standfamilie	Sport	Glasgow Prae 4. Emb	A. Meningea posterior	Rezidiv oder Zunahme -Nachweis	Blutung- erste Embolisation-Zeit Rechnung	Hirnschämie ohne Neurodeficitz bei Emb.	Kosten 4er Emb.

Rasse	Welcher Sport	RS Prae 4. Emb	A occipitalis	1. Sitzung	Datum der Blutung	Hirnschämie ohne Neurodeficitz bei Emb.-Territorium	Kosten 5er Emb.
Tätig	Erste Bildgebung bei Malformation-verdacht	BS Prae 4. Emb	A maxilaris	2. Sitzung	Blutung-Embolisation-Zeit -Intervalle	Hirnschämie mit temporalem Neurodeficitz bei Emb.	Kosten 6er Emb.
Gewicht (kg)	Asymptomatisch	Glasgow Post 4. Emb	A. temporalis superficialis	3. Sitzung	Art von Anmeldung Codigo	Hirnschämie mit temporalem Neurodeficitz bei Emb.-Territorium	Lyse
Größe (m)	Posttraumatische Blutung	RS-Post 4. Emb	A. sphenopalatina	4. Sitzung	Nicht erfolgreiche Embolisation	Hirnschämie mit definitivem Neurodeficitz bei Emb.	Antivasoospasmus
IMC	Datum der Blutung	BS-Post 4. Emb	A. cerebellosa superior	5. Sitzung	Mehrere Versucht Embolisation	Hirnschämie mit definitivem Neurodeficitz bei Emb.-Territorium	Total Embolisationskosten (€)
Pack year	Kopfschmerz-Blutung	Glasgow Prae 5. Emb	AICA	Bildgebung bei initialer Blutung-Diagnose	Injektion-Mal bei 1er Emb.	Blutung bei ersten 72 Stunden nach Emb.	Röntgenaufnahmen (€)
Ungefähr Welche Teil embolisiert AVM 2	Kopfschm.Lok.	RS Prae 5. Emb	PICA	Interhemisphärisch-spalt-Blutung	Injektion-Mal bei 2er Emb.	Blutung bei ersten 72 Stunden nach Emb.-Art	Ultraschall (€)
Blutgruppe	Kopfschm.Intensität	BS Prae 5. Emb	A vertebralis	Intraventrikuläre Blutung	Injektion-Mal bei 3er Emb.	Perprocedurale Blutung Emb.	Total MRT kosten (€)
Rh-Faktor	Kopfschmerz. Zeit	Glasgow Post 5. Emb	A tentorii	Subdurale Blutung	Injektion-Mal bei 4er Emb.	Perprocedurale Blutung Emb.-Art	Total CCT kosten (€)
Diabetes-Typ	Krampfanfall-Blutung	RS-Post 5. Emb	A facialis	Epidurale Blutung	Injektion-Mal bei 5er Emb.	Andere Komplikationen in den ersten 48 Stunden nach Emb.	Total Angiographie kosten (€)
Diabetes-Zeit (Jahre)	Krampf. Zeit	BS-Post 5. Emb	A calcarina	Stammganglienblutung	Injektion-Mal bei 6er Emb.	Andere Komplikationen in den ersten 48 Stunden nach Emb.-Art	Total Diagnostik Verfahren (€)
Welche Herzerkrankungen	Kramp. Mal bis Aufnahme	Glasgow Prae-Op	A basilaris	Thalamus Blutung	Injektion-Mal-Total aller Sitzungen	Vasospasmus nach Emb.	Total Embolisations-Diagnostikverfahren (€)

Atemwegserkrankungen	Krampfanfall-Art	RS Prae-Op	A. ophthalmica	Ponsblutung	Histoacryl-Lipiodol (HL)	Embolisationssitzung bei AVM und durale AV-Fistel	
Welche Atemwegserkrankungen	Krampfanfall-Seite	BS Prae-Op	Sinus rectus	Kleinhirnblutung	Onyx 18	Kosten 1er Emb.	
Hyperurikämie	Fok.neur. Defizits ohne Blutung-Typ	Glasgow Postop	Vena Galeni	Hirnhemisphären Blutung	Onyx 20	Kosten 2er Emb.	
Osteoporose	Fok.neur. Defizits ohne Blutung-Art-Seite	RS Postop	Sinus Transversus	Lokalisation nach Tentorium	Coils	Kosten 3er Emb.	
Verminderte Kraftentfaltung nach Unfall	Fok.neur. Defizits-Zeit	BS Postop	Sinus cavernosus	Anatomische Lok.-Seite der Malformation	Ballon	Kosten 4er Emb.	
Koxarthrose	Fok.neur. Defizits-Blutung	Tage in die 1. Station	Vena ophthalmica	Ipsilateral zur Läsion	Partikels	Kosten 5er Emb.	
Perinataler Hirnschädigung	Fok.neur. Defizits-Blutung Typ	Neue Stationierungen	Sinus petrosus inferior	Lage bei nicht ipsilateral	Nur flüssige Embolisation	Kosten 6er Emb.	
Vorbestehenden neurologischen Defizits	Fok.neur. Defizits-Blutung-Seite	keine neue Stationierung	Sinus sagittalis superior	Selbe Stelle der AVM	Embolisationsmaterial ohne Kombination	Lyse	
Reflux mit Ösophagitis	Exophthalmus	Total Tagen bei neuen Stationierungen	Confluens sinuum	Lage nicht selbe Stelle der Läsion	Nur Embolisation	Antivasoesspasmus	
Leberzirrhose	Exophthalmus Seite	Neue Station bei Krampfanfall	Sinus occipitalis	SAB	Kombination Embolisation+OP	Total Embolisationskosten	
Stuhlincontinenz	Exophthalmus-Zeit	Neue Station bei Kontrolle	Vena jugularis interna	Hunt & Hess	Kombination Embolisation+Bestrahlung	Gruppenkosten	
Harninkontinez	Pul.Ohrgerausch	Neue Station bei intrak. Blutung	Vena Labbé	Vorblutung	Nur Coils	Op-Zeit	
Dysphagie	Pul.Ohrgerausch-Seite	Neue Station bei Kopfschmerzen	Innere Hirnvene	Vorblutung: Ipsilateral zur Läsion	Nur Ballon	Läsionsexstirpation-Dringlichkeit	
Mama Carcinom	Pul.Ohrgerausch-Zeit	Neue Station bei neurologischem Defizit	Sinus sigmoideus	Vorblutung: selbe Stelle der Läsion	Nur Partikels	Totale Exstirpation	
Glaukoma	Nach Sturz/Anfall	Datum der 1.er Diagnostik	Vena basalis Rosenthal	Erneute Blutung mit Behandlung	HL+Onyx	Partielle Exstirpation	

Proteinurie unklarer Genese	Nach Sturz/Anfall-Art	Einschluss im Studium	Sinus sphenoparietalis	Erneute Blutung konservativ	HL+Coils	AVM-Diagnostik-Exstirpation-Zeit	
Psychomotorische Entwicklungsretardieren	Nach Sturz/Anfall-Zeit	Letzte Bestrahlung	Vena facialis	Erneute Blutung: ipsilateral zus. Läsion	HL+Ballon	AVM-Diagnostik-Exstirpation-Zeit (Intervalle)	
Pankreatitis	Hydrozephalus	Letzte Operationsdatum	Kortikale zerebelläre Venen	Mal Blutung bei erneuter Blutung Patienten vor Behandlung	HL+Partikels	Datum der 1.er Diagnostik	
Schizophrenie	Hydrozep.-Zeit	Datum der letzten Röntgen	Vene des Kleinhirnwurms	Zeit zwischen die 1 er. Und 2 er. Erneuter Blutung	Onyx+Coils	Operationsdatum	
Hyperthyreose	Anderen Symptomen	Datum letzte Ultraschall	Vena frontalis ascendens	Zeit zwischen die 2 er. Und 3 er. Erneuter Blutung	Onyx+Ballon	AVM-Diagnostik-Exstirpation-Zeit (Tagen)	
Nierenbeckenentzündung	Anderer Symptomen-Art	Datum der letzten DSA	V. Troland	Welche Letzte Behandlung bei erneuter Blutung	Onyx+Partikels	Datum der Blutung	
Hypotonie	Ander. Symptomen-Seite	Datum der letzten MRT	Brückenvene	Nachblutung Art	Coils+Ballon	Blutung-Exstirpation der Läsion-Zeit	
Hypothyreose	Ander. Symptomen-Zeit	Datum der letzte CCT	Sinus intercavernosus	Nachblutung: ipsilateral zur Läsion	Coils+Partikels	Blutung-Exstirpation der Läsion-Zeit (Intervalle)	
Arsen-Wasserstoffinhalation als Arbeitsunfall	Tinnitus	Datum letzte Entlassung	Sinus venöse Thrombose	Nachblutung: Zeit nach letzter Behandlung oder Blutung (bei Konservativ)	Ballon+Partikel	Blutung-Exstirpation der Läsion-Zeit (Tagen)	
Vaskuläre Enzephalopathie	Tinnitus-Zeit	Letzte Untersuchung	Sinus transversus rechts Thrombose	Nachblutung: Zeit 2. Blutung von letzter Behandlung oder Blutung (bei Konservativ)	Coils+Ballon+Partikels	Embolisation-Exstirpation Zeit	
Multinfarktsyndrom	Doppelbilder	Hydrozephalus nach Blutung	Sinus transversus links Thrombose	Nachblutung: Art von Behandlung	HL+Coils+Partikels	Embolisation-Exstirpation Zeit (Intervalle)	

Intrakranielle Tu- mor	Doppelbild.-Zeit	Nicht hämorrhagi- scher Hydrozepha- lus	Sinus Sigmoides rechts Thrombose	Initiale Diagnostik- angio	Onyx+Coils+Parti- kels	Ery-Gabe	
Niereninsuffizienz	Chemosis	Neurologischen De- fizits nach Behand- lung	Sinus Sigmoides links Thrombose	Initiale Diagnostik zusammen mit Em- bolisation/Emboli- sationsversuch	Intranidale Aneu- rysmabehandlung	Motiv von Op	
Hepatitis B	Chemosis-Zeit	Psychosyndrom	Sinus sagittalis su- perior Thrombose	Ultrasound	Materialembolisa- tion-Intran. -Aneu- rysmabehandlung	Motiv von Keine Operation	
Hyperurikämie	Schwindelattacken	Antikonvulsiva	Sinus rectus Thrombose	Konservative Beh.	Venöse Aneu- rysmabehandlung	Hirnschämie ohne Neurodeficitz-OP	
Morbus Crohn	Schwindelt.-Zeit	Rehabilitation	Minimal Durchmes- ser der Arterie (cm) AVM 1	Interventionelle	Coils-Zahl-venöse Aneurysma	Hirnschämie mit temporalem Neuro- deficitz-OP	
Divertikulose	Anmeldung in die Station	Ranking nach Reha.	wie viel Arterien mit minimale Durch- messer AVM 1	Exstirpation	Feeder-Aneu- rysmabehandlung	Hirnschämie mit definitivem Neuro- deficitz-OP	
Chronische Poly- arthritis	Station	Barthel nach Reha.	Maximal Durch- messer der Arterien (cm) AVM 1	Bestrahlung	Feeder-Aneu- rysmabehandlung	Blutung in die ers- ten 72 Stunden-OP	
Polyp des Kolons	Tage in die Station	Nicht diagnosti- zierte Läsion in erste Angiographie	wie viel Arterien mit maximale Durch- messer AVM 1	Interventio- nelle+AVM-Exstir- pation	Zahl von Coil bei Coiling des Feeder- Aneurysma	Perprocedurale Blutung-OP	
ACI-Stenose	Anschließende Sta- tionierung	Multiple Durale AV- Fistel	Wie viel Arterien mit zwischen min. und max. Durch- messer AVM 1	Interventionelle+Be- strahlung	Andere Lokal. Aneurysma-Be- handlung	Andere neurologi- sche Komplika- tionen-OP	
Anämie	Mit initialer intrakra- nieller Blutung oder Trauma assoziierte neurologischen De- fizits	Durale AV-Fistel- Zahl	Minimal Durchmes- ser der Venen (cm) AVM 1	Exstirpation+Be- strahlung	Andere Lokal. Aneurysma-Arteria	Vasospasmus-OP	
Vitamin B12-Man- gel	Glasgow Prae 1. Emb	Durale AV-Fis- tel+Angiom	wie viel Venen mit minimale Durch- messer AVM 1	Interventio- nelle+AVM-Exstir- pation+Bestrahlung	Coils-Zahl-Andere Lokal. Aneurysma	ASA-OP	

Meningitis	RS Prae 1. Emb	Anatomische Lokalisation	Maximal Durchmesser der Venen (cm) AVM 1	Interventionelle in Allgemein	Schnittnahtzeit (Minuten) 1er. Emb	Anämie-OP	
Neuroborreliose	BS Prae 1. Emb	Topografische Lokalisation	wie viel Venen mit maximale Durchmesser AVM 1	Exstirpation in Allgemein	Schnittnahtzeit (Minuten) 2er. Emb	Präoperative Heparin Therapie	
Morbus Osler	Glasgow Post 1. Emb	Anatomische Lok.-Seite	Wie viel Venen mit zwischen min. und max. Durchmesser AVM 1	Bestrahlung in Allgemein	Schnittnahtzeit (Minuten) 3er. Emb	Extraneurologische Komplikationen-OP	
Restless Legs Syndrom	RS Post 1. Emb	Durale AV-Fistel nach Cognard	Lokalisation der Aneurysmen AVM 1	Indikation Bestrahlung	Schnittnahtzeit (Minuten) 4er. Emb	Art von extraneurologische Komplikationen-OP	
Herpes Enzephalitis	BS Post 1 Emb	Sinus cavernosus Fistel nach Barrow	wie viel Aneurysmen	Hämatom Ausräumung (Notfall)	Schnittnahtzeit (Minuten) 5er. Emb	Weitere Behandlung mit Gamma-knife nach OP	
Multiples Myelom	Glasgow Prae 2. Emb	ACA	Durchmesser der Aneurysmen	Blutung-Häm.op.-Zeit	Schnittnahtzeit (Minuten) 6er. Emb	Erneute Blutung nach Chirurgie	
ADS	RS Prae 2. Emb	ACoA	Andere vaskuläre Auffälligkeiten	Behandelte Patienten ohne Angiographie	Total Schnittnahtzeit	Mal erneute Blutung nach OP	

Tabelle 32: Alle selektierten Variablen der Datenbank.

8. DANKSAGUNG.

Zunächst danke ich meinen Doktorvater Herrn Prof. Dr. Wolfgang Reith für die Übernahme des interessanten Themas, sowie der freundlichen engagierten persönlichen und ständigen Betreuung, für die Durchsicht der Arbeit und die positiven konstruktiven Anregungen.

Herrn Prof. Dr. Rüdiger von Kummer (Ehemaliger Leiter der Abteilung Neuroradiologie des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus, Dresden) für die initiale Überlassung des Arbeitsthemas und die Einwilligung für die Nutzung der Arztbriefe und Berichte bei den neurochirurgischen und neurologischen Abteilungen des Klinikums der technischen Universität Dresden (TUD).

Dank auch Herrn P.D. Dr. rer. nat. Christoph Krick für die wertvolle Unterstützung bei Teil der initialen statistischen Auswertung, die ständige Bereitschaft zur Diskussion, Korrektur meiner Datenbank sowie für die geduldige Hilfestellung.

Ich danke der Klinik für Neurologie, stellvertretend Herrn Prof. Dr. Klaus Fassbender, sowie der Klinik für Neurochirurgie, ehemaligen stellvertretend Hr. Prof. Dr. Wolf-Ingo Steudel für die Überlassung der Arztbriefe und Berichte.

Spezielles Dankeschön an Frau Dr. Ana Moya als erfahrene Statistik-Expertin der technischen Universität Dortmund für die professionelle anschließende, entscheidende und endgültige statistischen Auswertung, sowie für die permanente geduldige Hilfestellung.

Ganz besonders Dank gilt meiner lieben Familie: meine Eltern Yaqueline Ibarra und Julio Viera Diaz, meiner Frau Cinthya Delgado de Viera und meine 3 Töchter Sarah Amelie, Samantha Victoria und Cinthya Sabrina für die kontinuierliche emotionelle Unterstützung, den Beistand und Antrieb.

9. CURRICULUM VITAE.

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht

Tag der Promotion: 30.04.2024

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. M. D. Menger

Berichterstatter:

Prof. Dr. Wolfgang Reith

Prof. Dr. Joachim Oertel

Prof. Dr. Hashim Abdul-Khaliq