

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Institut für Neuropathologie

Direktor Prof. Dr. med. Markus Glatzel

Potenzielle histologische Prädiktoren für die Rezidivbildung zerebraler arteriovenöser Hämangiome

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Isabel Lübbing
aus Düsseldorf

Hamburg 2013

Für meine Eltern und Philipp

(wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 20.06.2013**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof.Dr.med.C.Hagel

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof.Dr.med.M.Glatzel

Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: Prof.Dr.med.J.Fiehler

Inhaltsverzeichnis	Seite
1. Einleitung	6
1.1 Definition und Pathogenese arteriovenöser Hämangiome	6
1.2 Anatomie und Lokalisation	6
1.3 Epidemiologie	7
1.4 Klinik und Diagnostik	8
1.5 Therapie	11
2. Arbeitshypothese und Ziel der Arbeit	15
3. Material und Methoden	16
3.1 Material	16
3.1.1 Gewebeproben	16
3.1.2 Klinische Daten	16
3.1.3 Immunhistochemie	18
3.1.4 Geräte	19
3.1.5 Software	19
3.2 Methoden	19
3.2.1 Immunhistochemische Reagenzien	19
3.2.2 Morphometrische Analyse	19
3.2.3 Statistische Analyse	20
4. Ergebnisse	21
4.1 Immunhistochemie	21
4.2 Morphometrie	22
4.3 Korrelation klinischer und morphologischer Parameter	26

5. Diskussion	29
5.1 Epidemiologie und Klinik	29
5.2 Immunhistochemie	30
5.3 Morphometrie	32
5.4 Ausblick	33
6. Zusammenfassung	34
7. Abkürzungsverzeichnis	35
8. Literaturverzeichnis	36
9. Danksagung	41
10. Lebenslauf	42
(entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen)	
11. Eidesstattliche Erklärung	44
12. Rohdaten	45

1. Einleitung

1.1 Definiton und Pathogenese arteriovenöser Hämangiome

Gefäßfehlbildungen entstehen aufgrund einer fehlerhaften Differenzierung von Arterien, Kapillaren und Venen ab der dritten Woche der Embryonalentwicklung. Die tumorartigen Läsionen kommen auch im zentralen Nervensystem vor und werden in Teleangiektasien, kavernöse Hämangiome und arteriovenöse Hämangiome unterteilt (McCormick et al. 1977). Die Fehlentwicklung der Gefäße führt bei den arteriovenösen Angiomen zu einer direkten Verbindung (Shunt) zwischen arteriellem und venösem System. Ein zwischengeschaltetes Kapillarnetz ist nicht vorhanden. Entsprechend ist die Hämodynamik in den betreffenden Hirnabschnitten verändert.

Die regional hirnversorgenden Gefäße können sehr variabel an der Malformation beteiligt sein.

2009 zeigten Jabbour et al. in einer Studie, dass Angiom-Endothelzellen des Gehirns hochgradig aktivierte Zellen sind, die eine Überexpression von proangiogenetischen Faktoren zeigen und eine abnorme Funktion aufweisen (Jabbour et al. 2009).

Thema dieser Dissertation sind die arteriovenösen Angiome, deren Pathologie und Klinik in den folgenden Abschnitten der Einleitung vorgestellt werden. Sofern nicht anders gekennzeichnet sind Informationen aus der 2. Auflage „Klinische Neurologie“ von Berlit et al. (1996) sowie dem Werk von Russell und Rubinstein (1998) entnommen worden.

1.2 Anatomie und Lokalisation

Arteriovenöse Angiome wurden bereits Mitte des 19. Jahrhunderts von Luschka und Virchow studiert und beschrieben (Luschka 1854, Virchow 1863, zitiert in Yasargil et al. 1987) und drei Jahrzehnte später erstmals von Giordano chirurgisch exponiert. (zitiert in Ishida T 1989).

Zerebrale arteriovenöse Angiome sind in 90% der Fälle supratentoriell und in 10% infratentoriell lokalisiert. Am häufigsten betroffen ist die Arteria cerebri media. Entsprechend finden sich die meisten Fälle im Frontal- Parietal- sowie Temporallappen, seltener okzipital, im Kleinhirn oder spinal (Ishida T 1989).

Anatomisch bestehen Angiome aus versorgenden Arterien, einem zentralen Nidus aus unterschiedlich weitlumigen fehlgebildeten arteriellen Gefäßen sowie abführenden Venen (Abbildung 1.1). Das Angiom versorgende Arterien werden als *feeder* bezeichnet, zusätzlich gesundes Gewebe versorgende Arterien werden *en passant feeder* genannt.

Man unterscheidet zwei Arten des Nidus, den plexiformen, der aus einer knäuelartigen Aneinanderkettung von dünnen Gefäßen besteht und den fistulösen, der eher großkalibrig angelegt ist. Mischformen kommen ebenfalls vor.

Die drainierenden Venen werden unterteilt in tiefe Venen, deren Abflussgebiet die inneren Hirnvenen sind, sowie in oberflächlich drainierende Venen.

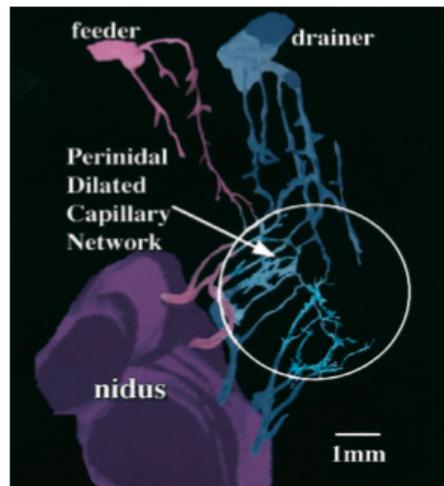


Abb.1.1. Dreidimensionale Rekonstruktion eines arteriovenösen Angioms mit perinidal erweitertem Kapillarnetzwerk (Sato et al. 2004)

1.3 Epidemiologie

Arteriovenöse Angiome sind selten. Nach einer prospektiven Studie liegt die Prävalenz bei ca. 1,21/100.000 Einwohner/Jahr (Stapf et al. 2001).

In 20% der Fälle wird ein Angiom vor dem 20. Lebensjahr symptomatisch, mehr als 50% dieser Patienten erleiden eine Blutung (zitiert in Hagel et al. 2009). Bei jüngeren Patienten sind Angiomb Blutungen für etwa 40% aller spontanen intrazerebralen Blutungen

verantwortlich, beziehungsweise für etwa 20% aller Schlaganfälle bei Kindern unter 15 Jahren.

Wiewohl es sich bei arteriovenösen Angiomen um angeborene Fehlbildungen handelt (Russel und Rubinstein 1998), die bereits in der Embryogenese entstehen (Mullan et al. 1996), werden die Läsionen erst in unterschiedlichem Alter symptomatisch. Als Gründe hierfür werden intraindividuelle Faktoren wie verlangsamtes Gefäßwachstum (Delitala et al. 1982), klinisch inapparente Formvarianten sowie das teilweise nicht eindeutige Beschwerdebild bei Kindern und jungen Erwachsenen angeführt (Di Rocco 2000).

Des Weiteren wird diskutiert, ob es sich nicht doch in einigen Fällen um eine „de novo“ Entstehung der Malformationen handeln könnte (Bulsara et al. 2002).

1.4 Klinik und Diagnostik

Patienten mit arteriovenösen Angiomen präsentieren sich klinisch unter anderem mit zerebralen Anfällen, welche sowohl blutungsabhängig als auch blutungsunabhängig vorkommen können. Aus dieser Gruppe haben ca. 60% aller Patienten fokale und ca. 40% primär und sekundär generalisierte Anfälle. Angiomassoziierte Epilepsien sind medikamentös gut behandelbar (Weinand 1995).

Fortschreitende lokale neurologische Defizite sind ebenfalls ein typisches Symptom welches bei ca. 15% aller Angiompatienten auftritt. Die Prävalenz dieser Symptomatik ist erhöht bei Stammganglienangiomen sowie bei größeren Angiomen in hohem Lebensalter.

Migräneartiger Kopfschmerz tritt vielfach bei Patienten auf, deren Angiom durch transdurale Gefäße, z.B. durch die A. meningea media, gespeist wird.

In seltenen Fällen (unter 5%) beschreiben Patienten ein selbst wahrgenommenes Strömungsgeräusch welches durch den nicht laminaren Blutfluss im Angiom verursacht wird. Bedingt durch das „Steal Phänomen“ oder „Anzapfphänomen“ werden dem Angiom angrenzende Areale minderversorgt, was zu einem chronischen Sauerstoffmangel von Hirnarealen und konsekutiven neurologischen Ausfällen führen kann.

Die Angiomblutung stellt das schwerwiegendste Ereignis dar. Das Blutungsrisiko beträgt 3-4% pro Jahr und das Risiko an einer Blutung zu versterben 1-2% pro Jahr.

Eine erhöhte Blutungswahrscheinlichkeit haben Kinder, Patienten mit okzipitalen Angiomen sowie Patienten mit arterieller Hypertonie.

Diagnostische Methode der Wahl ist die Bildgebung. Im Nativröntgenbild lassen sich unter Umständen indirekte Raumforderungszeichen ausmachen mit Verlagerung im Bereich der Glandula pinealis und des Plexus choroideus (sofern diese Kalkeinlagerungen aufweisen) oder in Form Angiom-assoziiierter Verkalkungen innerhalb des Craniums. Bei Erweiterung der Arteria vertebralis kann es zu erweiterten Foramina transversaria am ersten und zweiten Wirbelkörper kommen. Weiterhin kann eine Verdickung der Schädelkalotte mit Hemiatrophie und einer Verminderung der Impressiones digitatae auftreten.

Computertomographisch lassen sich das Angiom, stattgehabte Blutungen und assoziierte Veränderungen unterscheiden. Die Darstellung des Angioms ist allerdings in 10-20% der Patienten erst nach Kontrastmittelgabe erfolgreich. Das Spiral CT erlaubt verkürzte Scanning Zeiten und verbessert die Darstellung des Gefäßkonvoluts (Heiken et al. 1993; Kalender et al. 1990).

Die Angiographie, also die Röntgendarstellung des Gefäßkonvolutes mittels intravasaler Kontrastmittelgabe, ermöglicht eine detaillierte und akkurate Darstellung des Angioms (Abbildung 1.2). In Kombination mit der Computertomographie (CT) beziehungsweise Magnetresonanztomographie (MRT) eignet sich diese Methode zur genauen Lokalisierung der Fehlbildung.

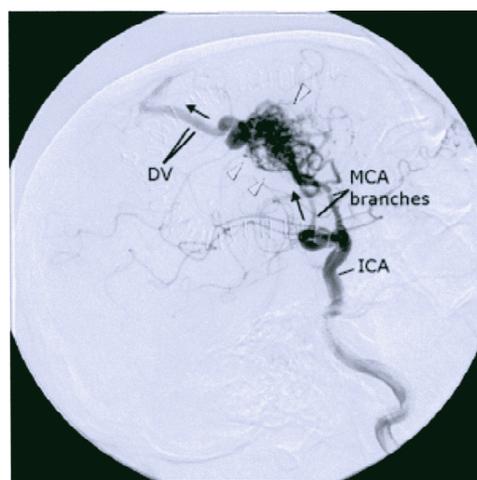


Abb.1.2. Zerebrales Angiogramm mit Darstellung der A.carotis interna (ICA) sowie der A. cerebri media (MCA) als *feeder*, dem zentralen Nidus und der drainierenden Vene (DV) (www.brain-aneurysm.com)

Die Phasenkontrast Magnetresonanz-Angiographie (MRA) ist hierbei eine vielfach angewandte Technik um den Blutfluss phasenspezifisch darzustellen.

Ein ebenfalls häufig angewandtes Verfahren ist die digitale Subtraktionsangiographie (DSA), die eine reine Darstellung der Gefäße ermöglicht. Durch aufeinander folgende Bilder können hierbei filmartige Sequenzen erstellt werden, die z.B. einen Aufschluss über das Strömungsverhalten im Angiom liefern.

Entsprechend ihres Erscheinungsbildes in der Bildgebung werden Angiome nach ihrer Lokalisation, den zu- und abführenden Gefäßen und nach ihrer Größe klassifiziert. Ihrer Lokalisation nach unterscheidet man oberflächliche und tiefe Angiome. Dabei zählen kortikale, kortikosubkortikale, kortikovertrikuläre oder kortikokallosale Angiome zu den oberflächlichen und solche, die in den Stammganglien, im Thalamus, Dieenzephalon, Hirnstamm oder den Kleinhirnkernen liegen, als tiefe Angiome.

Eine Größenbestimmung erfolgt in der späten arteriellen Füllungsphase mit Kontrastmittel, dabei wird lediglich der Nidus nicht jedoch die Gefäßausläufer in die Messung mit einbezogen. Entsprechend ihres Durchmessers unterscheidet man

< 1cm:	Mikroangiome
1-2cm:	kleines Angiom
2-4cm:	mittelgroßes Angiom
4-6cm:	großes Angiom
>6cm:	Riesen-Angiom (<i>giant angioma</i>)

Eine weitere Größenangabe des Nidus kann durch die Volumenangabe erfolgen, wobei das Volumen dem Produkt des Durchmessers in den drei Raumbenen multipliziert mit 0,5 angenähert wird.

Eine von Spetzler und Martin (1986) beschriebene Klassifikation beruht auf einem System welches die Größe des Nidus, das Drainagemuster sowie die vermutete Funktion des vom Angiom betroffenen Areals mit einbezieht.

Die beschriebene Klassifikation beinhaltet folgende Graduierung

Größe

<3cm, klein:	1 Punkt
3-6cm, mittelgroß:	2 Punkte
>6cm, groß:	3 Punkte

Drainagemuster

oberflächlich	0 Punkte
tief	1 Punkt

Funktion des betroffenen Hirnareals

Eloquentes Areal	1 Punkt	(sensomotorische Kortex, motorische und sensible Sprachregion, Hypothalamus und Thalamus, Capsula interna, Hirnstamm, Kleinhirnschenkel, Kleinhirnkerne)
------------------	---------	--

Aus den Punktsommen lässt sich eine Basis (I-V) zur möglichen Operabilität erstellen. Sind Angiome aufgrund ihrer Größe oder Lokalisation in eloquenten Hirnarealen inoperabel, so werden sie als Grad VI gekennzeichnet.

1.5 Therapie

Da bis heute relativ wenig über den natürlichen Verlauf zerebraler Angiome sowie über die tatsächliche Prävalenz (inapparente Angiome) bekannt ist, bestehen große Diskrepanzen in Hinsicht auf Therapieansätze (Choi et al. 2005).

Ziel jeder Therapie ist es, die Angiome möglichst auszuschalten, um das Risiko einer Blutung zu eliminieren und mögliche Durchblutungsstörungen des angrenzenden Gewebes zu beheben.

Spontanverschlüsse konnten in Einzelfällen nachgewiesen werden (Krapf 2001), sie sind jedoch ein seltenes Geschehen.

Geeignete therapeutische Ansätze sind die mikrochirurgische Extirpation, die stereotaktische Bestrahlung und die Embolisation. Eine Kombination mehrerer Therapieverfahren ist ebenfalls möglich (Mohr et al. 2000)

Eine konservative Behandlung war in einer westaustralischen Studie mit einer erhöhten Angiom-assoziierten Mortalität verbunden, wohingegen alle Patienten, bei denen eine vollständige Resektion des Angioms erfolgte, an anderen Ursachen verstarben. Die Mortalität für subtotale Resektionen oder eine Embolisation lag zwischen der der vollständigen Resektion und der konservativen Behandlung (ApSimon et al. 2002).

Bei der stereotaktischen Bestrahlung eines Angioms entfällt das Operationsrisiko. In einer neueren Studie obliterierten 65% der Angiome bei Einsatz dieser Methode, wobei die Erfolgsquote für kleine Läsionen mit 91% deutlich höher als für das Gesamtkollektiv lag (Guo et al. 2006).

Die Operationsindikation hat sich mit dem Fortschritt mikrochirurgischer Technik erweitert. In den 40er Jahren des 20sten Jahrhunderts wurde ein Angiom ausschließlich bei schweren neurologischen Symptomen reseziert (Richling et al. 2006). Auch in den 60er und 70er Jahren des letzten Jahrhunderts wurden lediglich symptomatische Angiome operiert (Bouchard 1967). Zerebrale Anfallsleiden stellten keinen ausreichenden Grund für einen Eingriff dar (Moyes 1969; Swengel 1971).

Die therapeutischen Optionen erweiterten sich mit der Einführung der endovaskulären und radiochirurgischen Verfahren. Dies führte zu einer erhöhten Sicherheit und Effektivität der Angiombehandlung insgesamt (Berlit et al. 2005).

Während Merland et al. (1987) eine Indikation für eine Embolisation des Angioms in der Inoperabilität und nach einem bereits stattgefundenen Blutungsereignis mit hoher Wahrscheinlichkeit einer rezidivierenden Blutung sahen, stellten Heros und Tu (1987) die Indikation bereits, wenn eine Linderung der neurologischen Defizite bzw. eine Besserung des neurologischen Zustandes des Patienten zu erwarten war.

Albert et al. (1990) machten eine Operationsindikation an einer drohenden Blutung sowie der genauen Lokalisation und operativen Erreichbarkeit des Angioms fest. Demnach sollten Angiome mit einer Größe von 6 cm mit 1-2 Drainagevenen, die nicht in Sprachzentren gelegen sind, mikrochirurgisch entfernt werden und Angiome in sprachdominanten Hirnarealen endovaskulär behandelt werden. Die konservative Therapie wurde für Patienten mit Angiomen über 6 cm Durchmesser und für ältere Patienten empfohlen.

Wilkholm et al. (1996) schlugen vor, alle angiographisch erreichbaren Angiome endovaskulär zu behandeln, um die Morbidität zu senken. Debrun et al. (1997) sahen in der primären Embolisation des Angioms mit einer nachfolgenden operativen bzw. radiochirurgischen Resektion die beste Therapieoption wobei auch hier essentielle Faktoren wie Alter, psychischer Zustand des Patienten sowie eventuelle Folgen der Angiomentfernung mit in die individuelle Entscheidung einbezogen werden sollten.

Auch bei operativer Entfernung besteht die Möglichkeit der Rezidiventstehung. Dies ist zwar ein seltenes Ereignis; es deutet aber darauf hin, dass neben der Fehlanlage in der Embryonalentwicklung zusätzliche Faktoren an der Entstehung eines Angioms beteiligt sein könnten (Abbildungen 1.3 und 1.4).

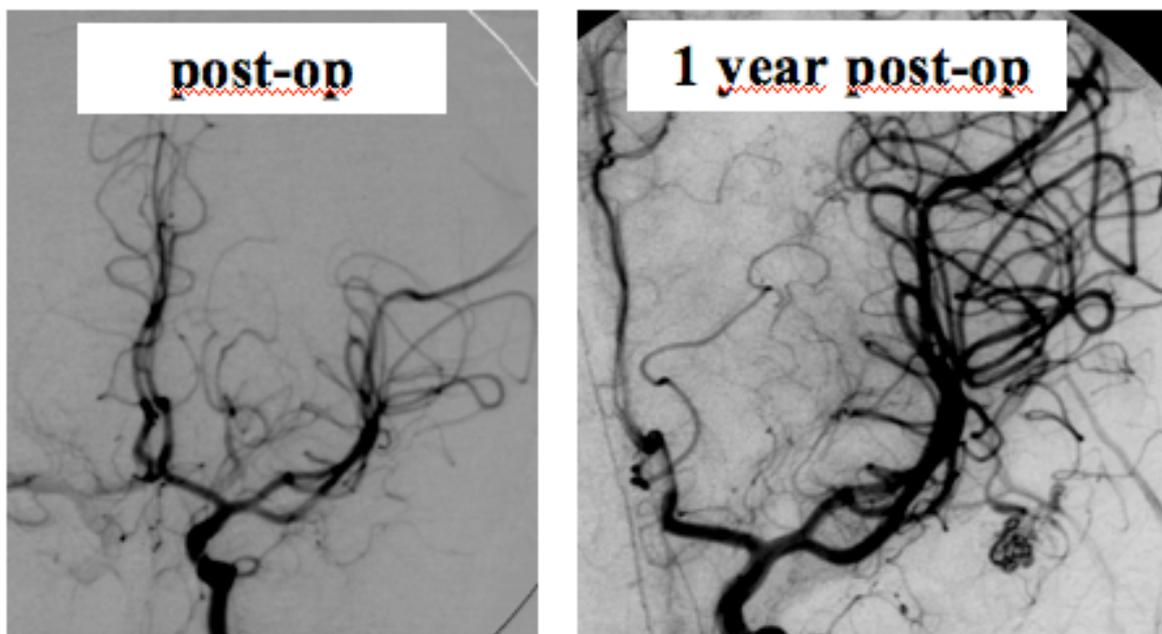


Abb.1.3. Angiographische Darstellung der cerebralen Gefäße unmittelbar nach Resektion eines Angioms ohne Anhalt für Residuen und ein Jahr postoperativ mit neu aufgetretenem Angiom (mit freundlicher Genehmigung von Herrn PD Dr. Regelsberger, Neurochirurgische Klinik, UKE)

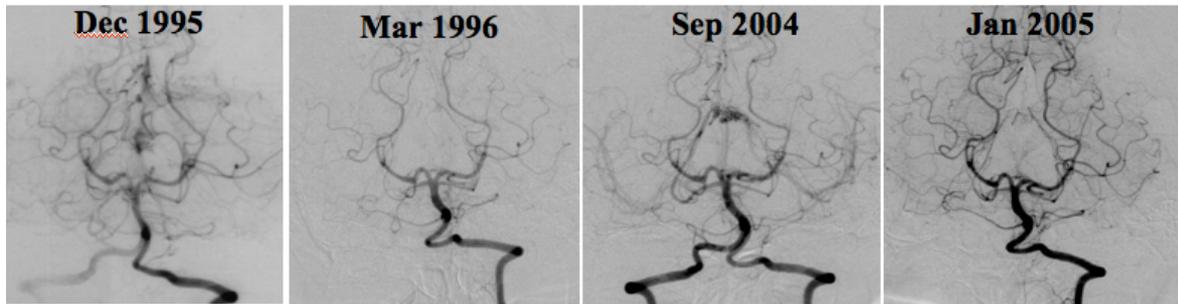


Abb.1.4. Angiographie eines zweifach rezidierten Angioms eines 16jährigen Patienten
(mit freundlicher Genehmigung von Herrn PD Dr. Regelsberger, Neurochirurgische
Klinik, UKE)

2. Arbeitshypothese und Ziel der Arbeit

Die Tatsache, dass arteriovenöse Angiome als kongenitale Fehlbildungen nach kompletter Resektion rezidivieren können und dass Angiomblutungen mit einer hohen Mortalität verbunden sind, lässt es sinnvoll erscheinen, nach den Ursachen bzw. nach möglichen Prädiktoren für eine Rezidivbildung zu suchen.

Aufgrund von in der Literatur mitgeteilten Ergebnissen könnte das perinidale Kapillarnetzwerk den Ursprung für Rezidive bilden.

Die perinidalen Kapillaren sind erweitert und zusätzlich findet sich hier eine niedrigere neuronale Dichte, als mögliche Ursache der gestörten Hirnfunktion im Bereich des Angioms (Takagi et al. 2007).

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, histologische Parameter des Nidus sowie des perinidalen Hirngewebes zu untersuchen, die mögliche Prädiktoren für eine Rezidiventwicklung darstellen könnten und diese mit der Rezidivbildung bei Angiomen zu korrelieren.

Hierfür wurde die proliferative Aktivität von Endothelien nidaler und perinidaler Gefäße immunhistochemisch dargestellt sowie die Gefäßdichte, der Gefäßdurchmesser und die Gefäßwanddicke der Gefäße morphometrisch erfasst und mit den klinischen Variablen Rezidiventwicklung, Alter und Geschlecht der Patienten, Lage des Angioms und präoperativer Embolisation korreliert.

Die untersuchte Stichprobe umfasste Erstmanifestationen und Angiom Rezidive, die in der Neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf entfernt wurden und bei denen das Operationsmaterial sowohl den Nidus als auch perinidales Gewebe enthielt.

3. Material und Methoden

3.1 Material

3.1.1 Gewebeproben

In der Datenbank des Instituts für Neuropathologie des Universitätsklinikums Eppendorf fanden sich 498 Fälle von arteriovenösen Angiomen.

Die Gewebeproben wurden in der Neurochirurgischen Klinik des UKE zwischen 1982 und 2009 entnommen.

Von den 498 Proben erfüllten 315 die Anforderung, dass sie sowohl nidales als auch perinidales Gewebe enthielten. Nach mikroskopischer Durchmusterung der 315 potentiellen Fälle verringerte sich die Zahl der Gewebeproben weiter auf 84.

Ausgeschlossen wurden stark eingeblutete Gewebe sowie Proben in denen nicht genug Gewebe vorhanden waren.

Die Proben konnten in Primärmanifestationen (75 Fälle) und Rezidive (9 Fälle) unterteilt werden. Als Rezidive wurden Fälle gewertet, wenn zwischen Erstoperation und erneutem Eingriff mindestens eine Zeitspanne von einem Jahr lag.

3.1.2 Klinische Daten

Die Geschlechterverteilung des untersuchten Patientenkollektivs ist nicht ausgeglichen. 30 der 84 Proben (35,7%) stammten von weiblichen und 54 (64,3%) von männlichen Patienten.

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 35,7 Jahre (Männer 35,6 Jahre, Frauen 35,7 Jahre). Als pädiatrische Fälle wurden 6 der 84 Fälle (7,1%) gewertet welche das 18. Lebensjahr noch nicht vollendet hatten. Einen Überblick über die Altersverteilung gibt Abbildung 3.2.

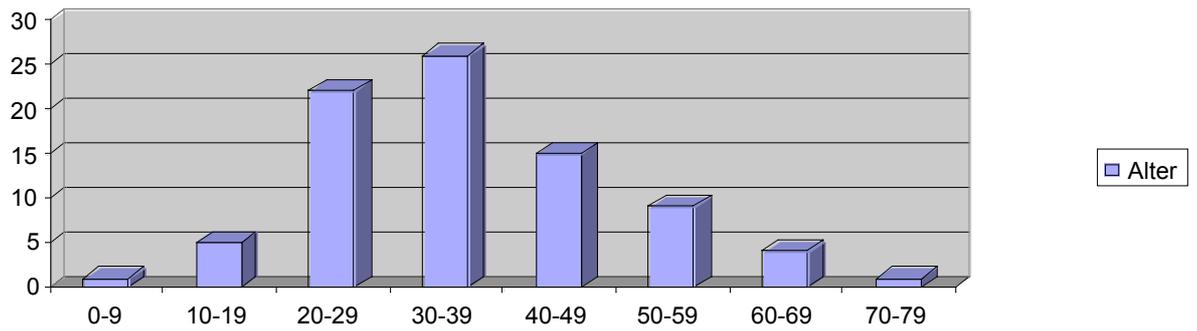


Abbildung 3.1. Altersverteilung des Patientenkollektivs

Alle Angiome, für die Angaben zur Lokalisation vorlagen, waren supratentoriell lokalisiert (Abbildung 3.3).

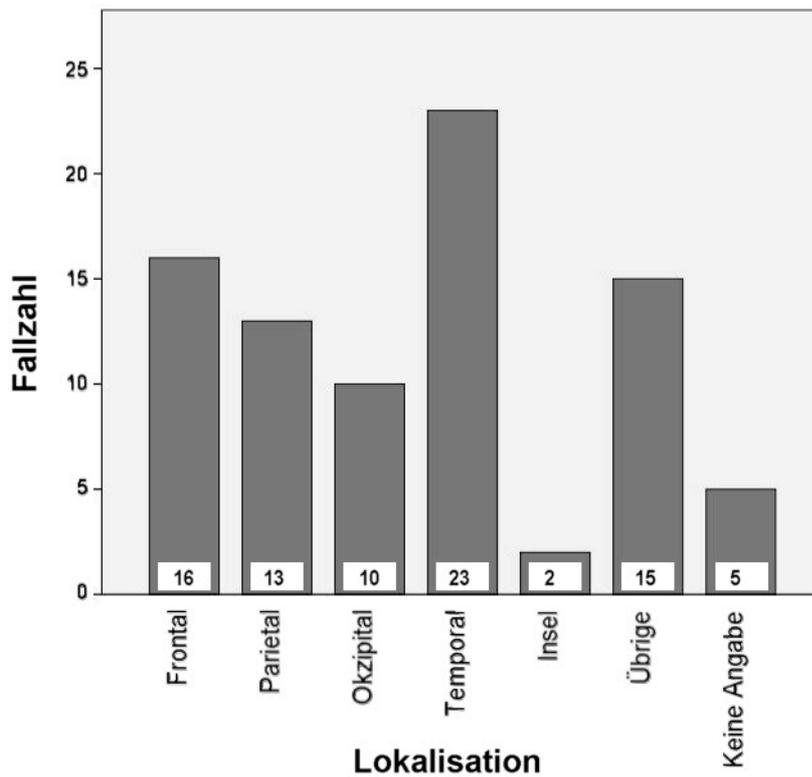


Abbildung 3.2. Lokalisation der untersuchten Angiome

In 19 von 84 Patienten (22.6%) wurde eine präoperative Embolisation des arteriovenösen Angioms durchgeführt

3.1.3 Immunhistochemische Reagenzien

Antikörper

Der MIB-1 (*Molecular Immunology Borstel-1*) Antikörper richtet sich gegen das in proliferierenden Zellen nachweisbare Ki-67 Antigen. Dieses Protein wird von allen Zellen, die sich außerhalb der G₀-Phase befinden, im Kern exprimiert. MIB-1 ist ein monoklonaler Antikörper, der in Formalin fixierten und in Paraffin eingebetteten Materialien Anwendung findet (Bullwinkel et al. 2006).

CD34 ist ein Mitglied der Familie der *single pass transmembrane* Proteine und wird unter anderem von hämatopoetischen Zellen sowie Gefäßendothelien exprimiert (Satterthwaite et al. 1990). Der Antikörper erkennt das Antigen ebenfalls in Formalin fixiertem Gewebe.

Der Antikörper gegen das gemeinsame Leukozytenantigen (*Leucocyte Common Antigen*, LCA, CD 45) richtet sich gegen ein Glykoprotein welches auf der Oberfläche von Leukozyten exprimiert wird.

Folgende Antikörper wurden eingesetzt:

Antikörper	Spezifität	Hersteller	Bestell-Nr.	Vorbehandlung	Verdünnung
MIB-1	Monoklonaler Antikörper Ki67	Neomarker	RM-9106-S	Mit Citrat bei pH 6 20 min in 100 Grad gepuffert	1:1000
CD 34	Monoklonaler Antikörper CD 34	DAKO	M7165	Mit Citrat bei pH6 20 min in 100 Grad gepuffert	1:1000
LCA	Monoklonaler Antikörper CD 45	DAKO	M0701	Mit Citrat bei pH 6 20 min in 100 Grad gepuffert	1:400

Zur farblichen Darstellung der gebundenen Antikörper wurden die Chromogene, Diaminobenzidin (DAB UltraView, Ventana, Katalog-Nr. 760-500) und Fast Red (Alkalische Phosphatase Kit, Ventana, Katalognummer 760-501) eingesetzt.

3.1.4 Geräte

Die immunohistochemischen Färbungen wurden mit Hilfe eines Ventana Benchmark XT Färbeautomaten durchgeführt.

3.1.5 Software

Zur Erhebung der morphometrischen Daten wurde das Programm AxioVision Version 4.6.3. benutzt. Die Statistiksoftware SPSS Version 15 wurde zur Berechnung von Korrelationen und Signifikanzniveaus eingesetzt.

3.2 Methoden

3.2.1 Immunhistochemische Färbung

Von den in Formalin fixierten und in Paraffin eingebetteten Gewebeproben wurden 4 µm dicke Schnitte hergestellt und auf Objektträger aufgezogen. Die immunhistochemische Markierung erfolgte in einem Ventana Benchmark XT Färbeautomaten nach standardisiertem Protokoll. Zur Identifikation proliferierender Endothelzellen wurden Doppelmarkierungen mit CD34 und MIB-1 Antikörpern hergestellt und zum Ausschluss einer fälschlichen Wertung von proliferierenden Leukozyten im Bereich der Gefäße erfolgten Doppelmarkierungen mit LCA und MIB-1 Antikörpern. Die Präparate wurden von den Medizinisch Technischen Assistentinnen des Instituts für Neuropathologie hergestellt.

3.2.2 Morphometrische Analyse

Alle Gewebeproben wurden morphometrisch evaluiert.

Hierbei wurden folgende Messungen anhand der aus der Routinediagnostik bereits vorhandenen Elastica van Gieson Färbung vorgenommen:

- *minimal feret* zur Messung der Gefäßdurchmesser. Hierfür ermittelte die Software den kleinsten Durchmesser, der durch den geometrischen Schwerpunkt der vom Gefäß umschlossenen Fläche verläuft.
- minimale Dicke der arteriellen Wand in µm (jeweils 10 nidale Gefäße/Fall), manuell ermittelt

- maximale Dicke der arteriellen Wand in μm (jeweils 10 nidale Gefäße/Fall), manuell ermittelt
- nidale Gefäßdichte (Anzahl der nidalen Gefäße / 100 mm^2), manuell ermittelt
- perinidale Gefäßdichte (Anzahl der perinidalen Gefäße / 2 mm^2), manuell ermittelt

3.2.3 Statistische Analyse

Die klinischen Angaben Alter und Geschlecht des Patienten sowie das Auftreten von Rezidiven wurden mit der proliferativen Aktivität, der minimalen sowie maximalen Gefäßwanddicke, der nidalen und perinidalen Gefäßdichte und dem Gefäßdurchmesser korreliert.

Für die statistische Analyse wurden eine *One Way Anova* Analyse und Korrelationsanalysen (Pearson bzw. Kendall Tau-b) durchgeführt.

Alle Werte mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5% ($p < 0,05$) wurden als statistisch signifikant erachtet.

4. Ergebnisse

4.1 Immunhistochemie

Proliferation im Gefäßendothel war ein seltenes Ereignis. Es war lediglich in 13 von 84 anfärbbaren Präparaten zu finden bzw. in 9 von 75 Erstmanifestationen. Eine potenzielle Fehlerquelle wären proliferierende Leukozyten gewesen, welche sich in der Ki-67Markierung ebenfalls angefärbt hätten.

Es wurden daher Doppelmarkierungen angefertigt und lediglich die proliferierenden Zellen gewertet, die auch CD 34 positiv waren und eine flache Zellform aufwiesen sowie in Position des Endothels zu finden waren (Abbildung 4.1).

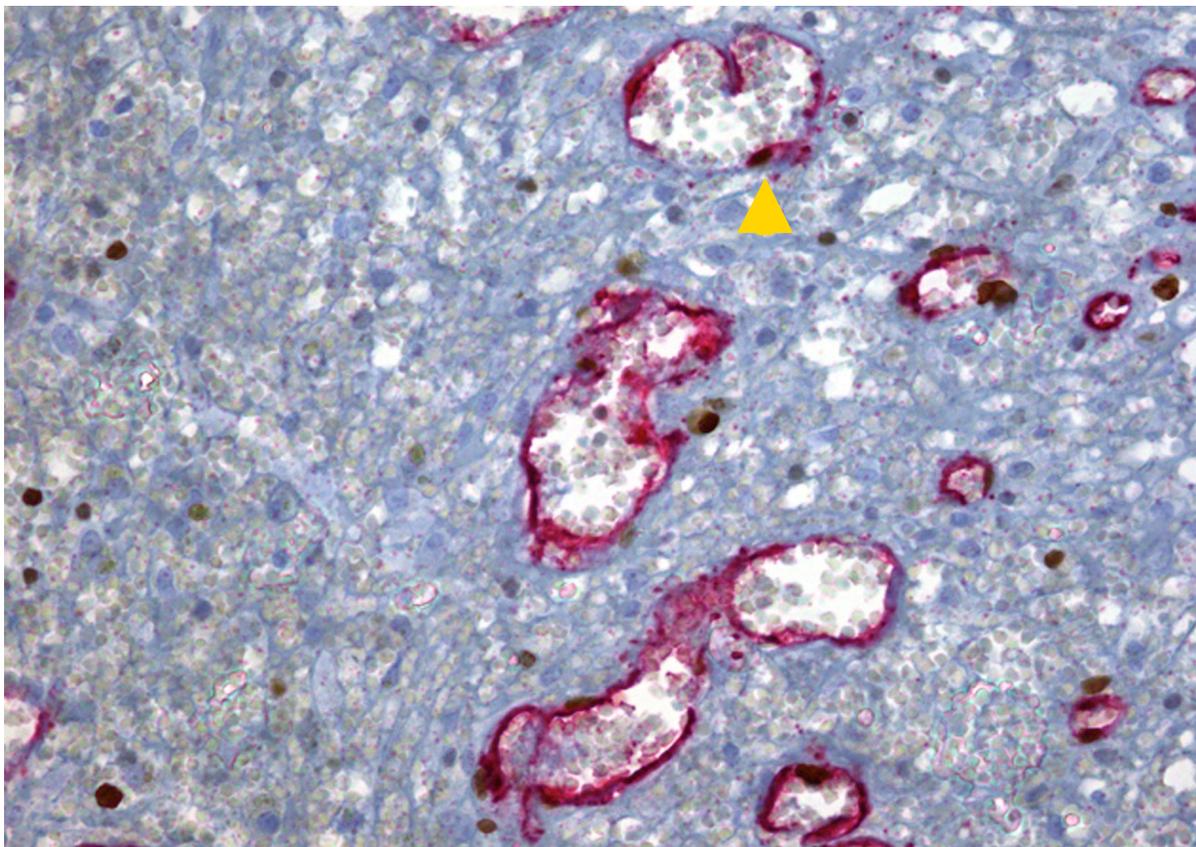


Abb. 4.1. CD34/MIB-1 Doppelmarkierung einer proliferierenden Endothelzelle im perinidalen Kapillarnetzwerk

Es zeigte sich, dass die Endothelien in Rezidiven häufiger proliferierten als in Primärmanifestationen ($4/9 = 44\%$ der Rezidive vs. $9/75 = 12\%$ der Erstmanifestationen, $p < 0,02$, nicht parametrische Korrelation nach Kendall Tau-b)

4.2 Morphometrie

Abbildung 4.2 zeigt ein Beispiel für morphometrische Auswertung der Parameter nidaler Gefäße.

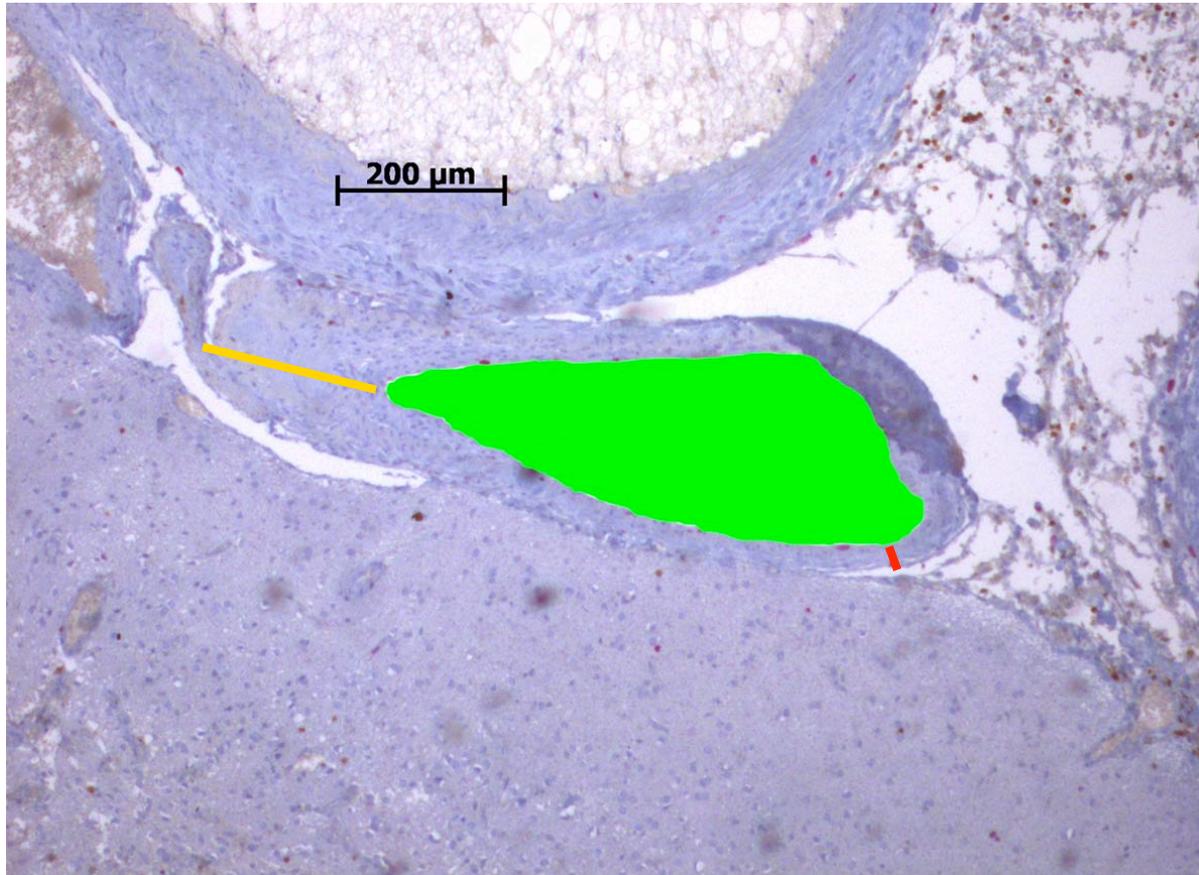


Abbildung 4.2. Morphometrische Analyse nidaler Gefäße in einem arteriovenösen Angiom
Grüne Fläche, manuell markiertes Gefäßlumen für die Ermittlung des Gefäßdurchmessers (*minimal feret*); gelb, manuell ermittelte maximale Gefäßwanddicke; rot, manuell ermittelte minimale Gefäßwanddicke

Die Messungen erbrachten folgende Ergebnisse:

1. Angiome mit hoher nidaler Gefäßdichte zeigten auch eine hohe perinidale Gefäßdichte. ($p < 0,001$).
2. Gefäße mit dickerer minimaler Wandstärke wiesen auch eine dickere maximale Wandstärke auf ($p < 0,001$).
3. Rezidive zeigten gegenüber Primärmanifestationen eine geringere minimale und maximale Wanddicke (minimale Wandstärke im Mittel $25,1 \mu\text{m}$ vs. $41,3 \mu\text{m}$, $p < 0,01$; maximale Wandstärke im Mittel $37,0 \mu\text{m}$ vs. $69,5 \mu\text{m}$, $p < 0,001$, Abbildungen 4.3 und 4.4)
4. Des Weiteren zeigten Rezidive eine höhere nidale Gefäßdichte als Primärmanifestationen (Mittel $20,2 \mu\text{m}$ vs. $17,8$ Gefäße / 100 mm , $p < 0,01$, Abbildung 4.5)
5. Rezidive ($n=9$) wiesen größere perinidale Durchmesser der Kapillaren auf als Primärmanifestationen ($n=74$) (Mittel $10,1$ vs. $7,4 \mu\text{m}$, $p < 0,02$, Abbildung 4.6).
6. Angiome mit proliferierenden Endothelien wiesen eine geringere minimale Wanddicke gegenüber solchen auf, die keine proliferierenden Endothelien zeigten (Mittel $30,6 \mu\text{m}$ vs $40,8 \mu\text{m}$, $p < 0,05$, Abbildung 4.7).
7. In der überwiegenden Anzahl der Fälle zeigten die Kapillaren im perinidalen Gewebe einen normalen Durchmesser (Abbildung 4.8)

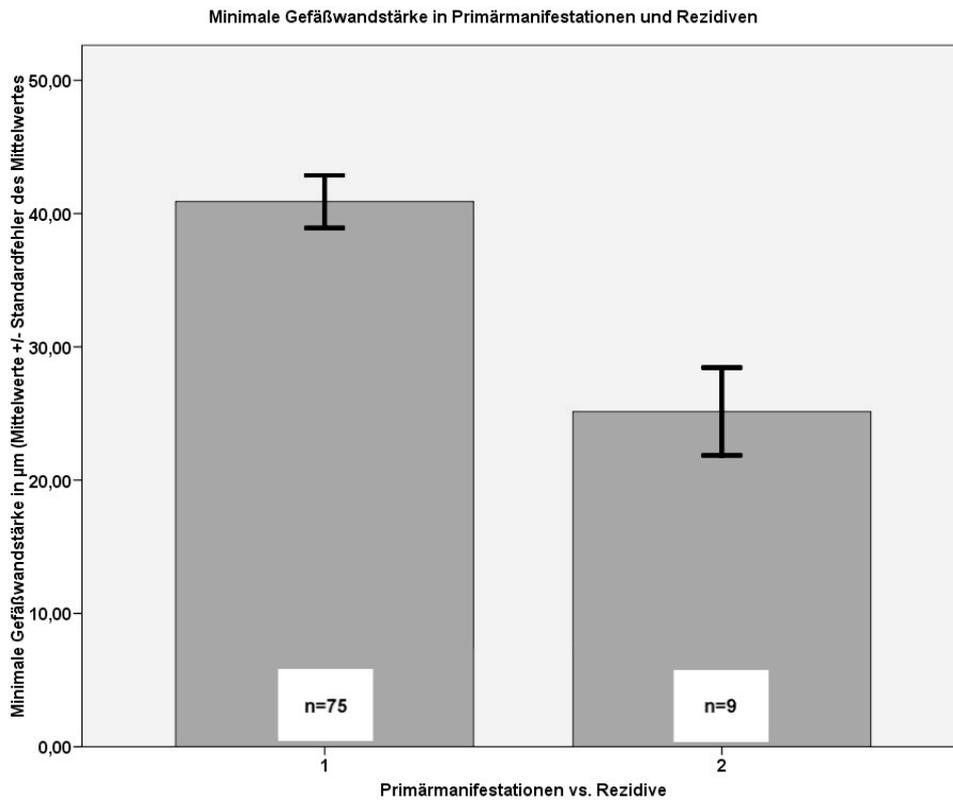


Abbildung 4.3. Minimale nidale Gefäßwanddicken in Primärmanifestationen und Rezidiven (Mittelwerte \pm 1 Standardfehler des Mittelwertes)

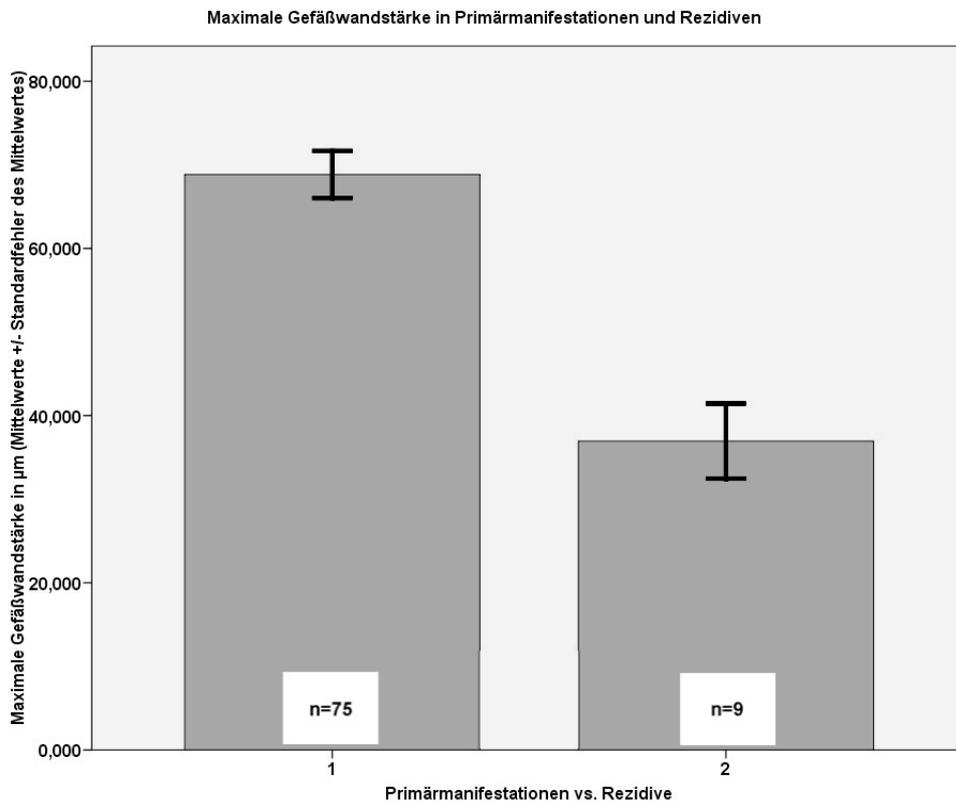


Abbildung 4.4. Maximale nidale Gefäßwanddicken in Primärmanifestationen und Rezidiven (Mittelwerte \pm 1 Standardfehler des Mittelwertes)

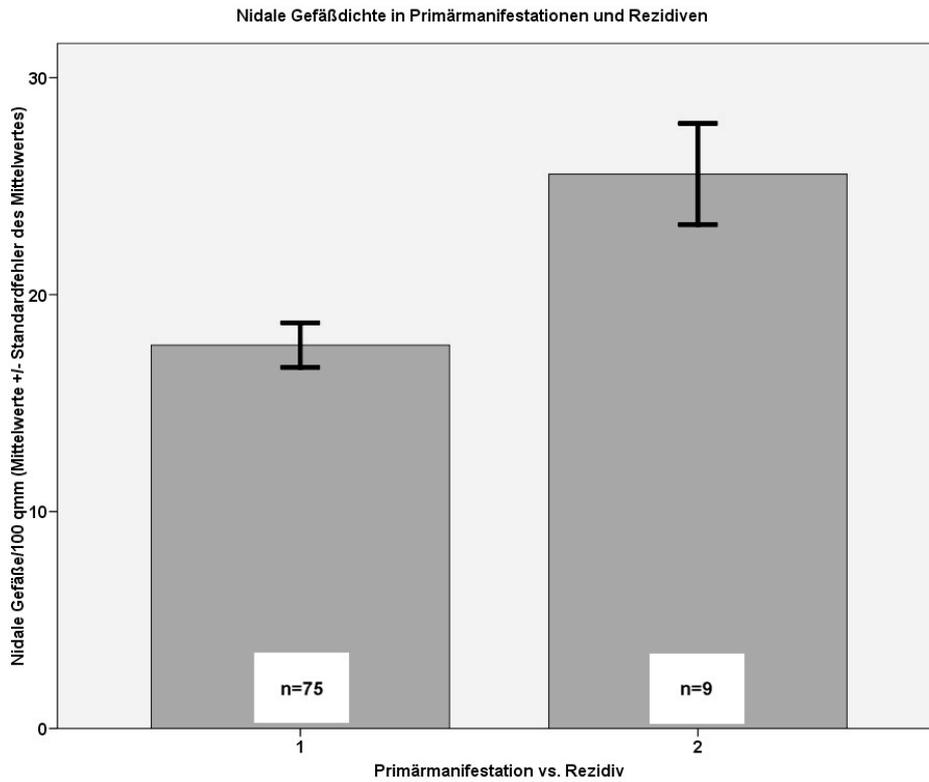


Abbildung 4.5. Nidale Gefäßdichte in Primärmanifestationen und Rezidiven (Mittelwerte \pm 1 Standardfehler des Mittelwertes)

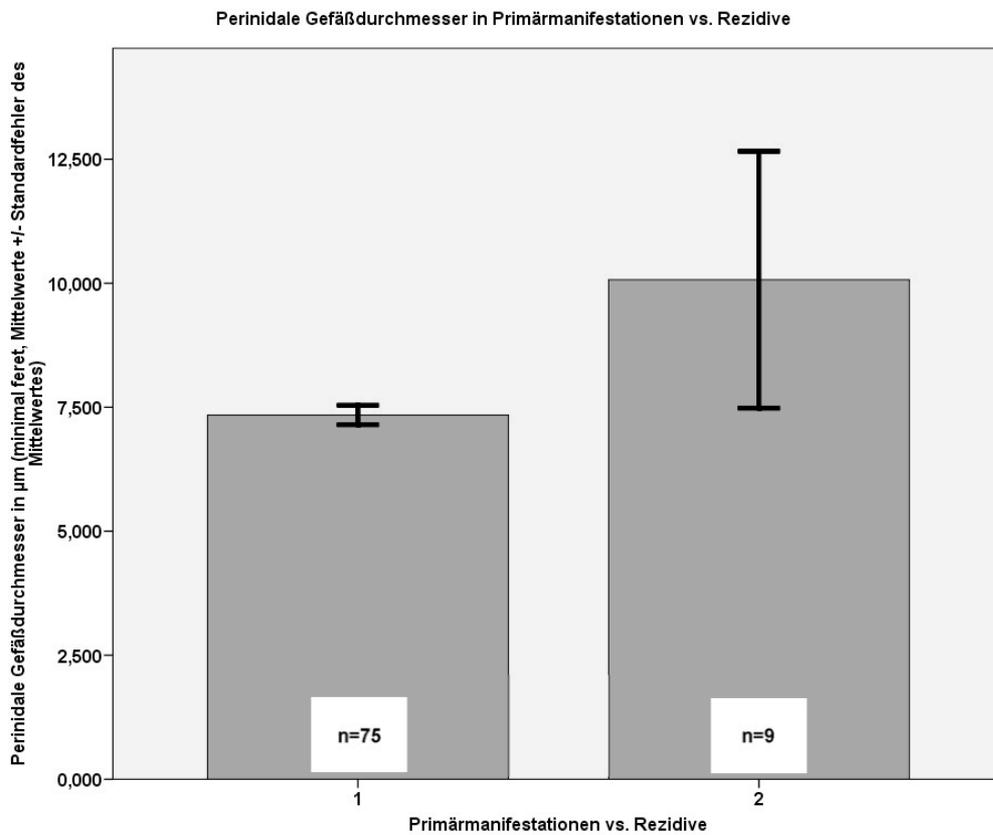


Abbildung 4.6. Perinidale kapilläre Gefäßdurchmesser in Primärmanifestationen und Rezidiven (Mittelwerte \pm 1 Standardfehler des Mittelwertes)

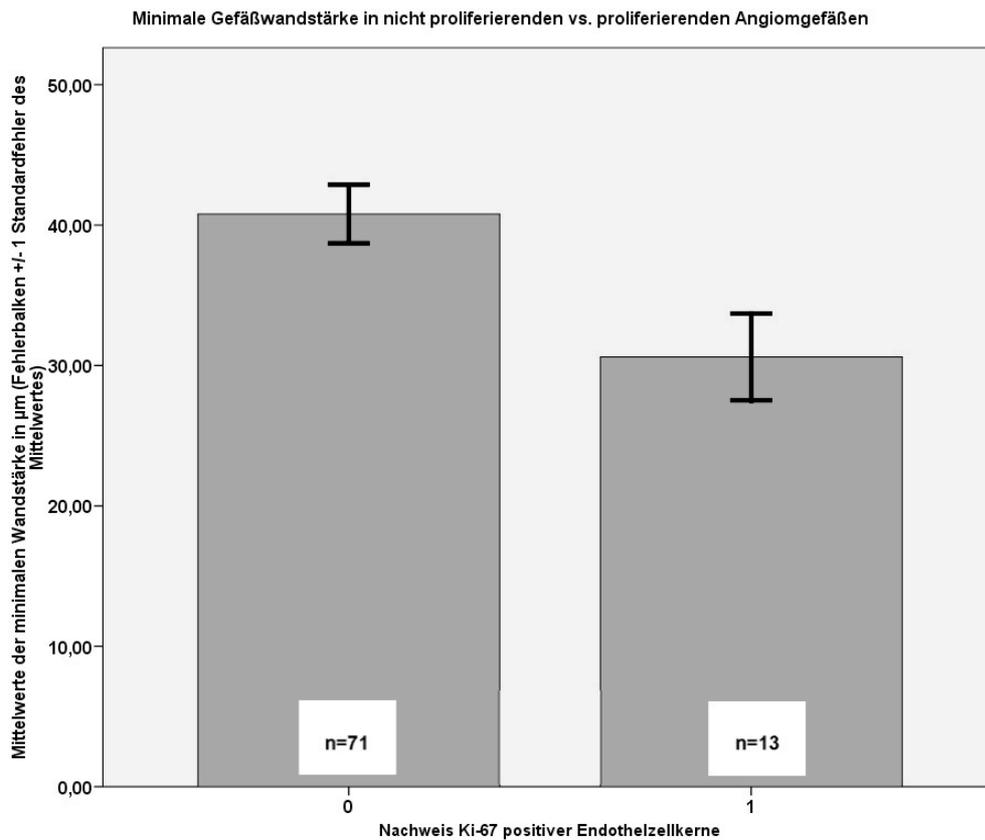


Abbildung 4.7. Minimale nidale Gefäßwanddicken von Fällen mit nicht proliferierenden vs. proliferierenden Endothelien (Mittelwerte \pm 1 Standardfehler des Mittelwertes)

4.3 Korrelationen klinischer und morphologischer Parameter

Patienten, die im Verlauf Rezidive entwickelten waren signifikant jünger bei Diagnose der Erstmanifestation als solche, bei denen kein Rezidiv auftrat (Mittel 24,0 vs. 36,5 Jahre $p < 0,05$, Abbildung 4.9)

Des Weiteren ergab die statistische Analyse, dass im Gesamtkollektiv (Erstmanifestationen und Rezidive) Patienten mit proliferativ aktiven Angiomen signifikant jünger waren (Mittel 28,4 vs. 36,9 Jahre, $p < 0,05$, Abbildung 4.10). Auch bei Betrachtung der Erstmanifestationen allein waren die Patienten mit proliferativ aktiven Angiomen signifikant jünger (Mittel 27,3 vs. 37,7 Jahre, $p < 0,05$).

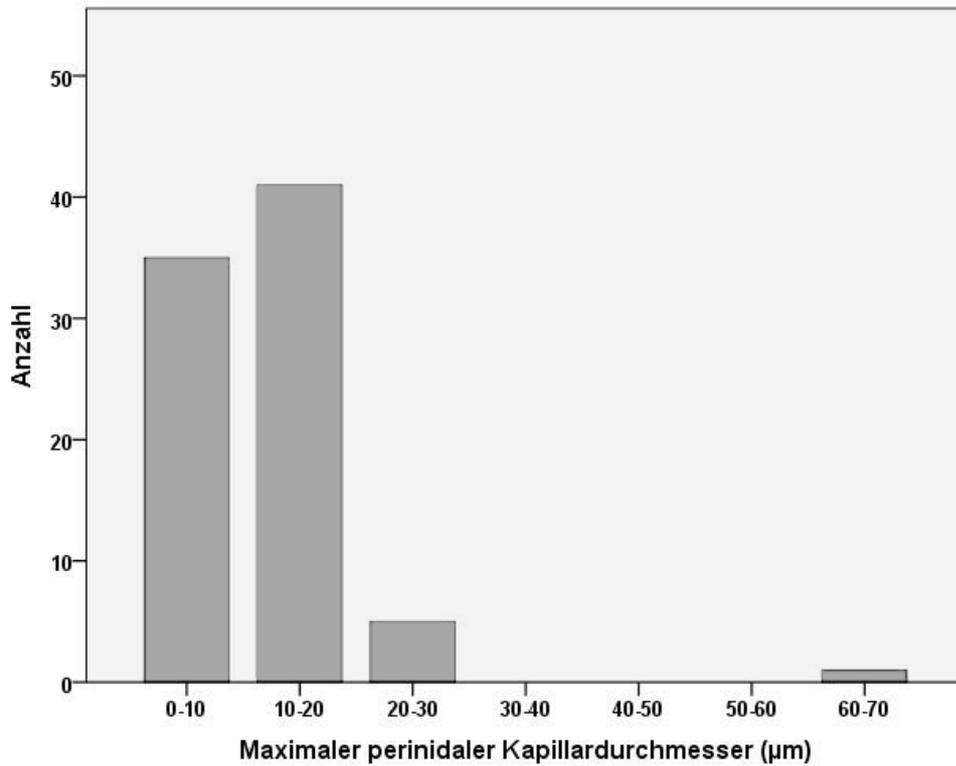


Abbildung 4.8. Maximale perinidale Kapillardurchmesser im Gesamtkollektiv

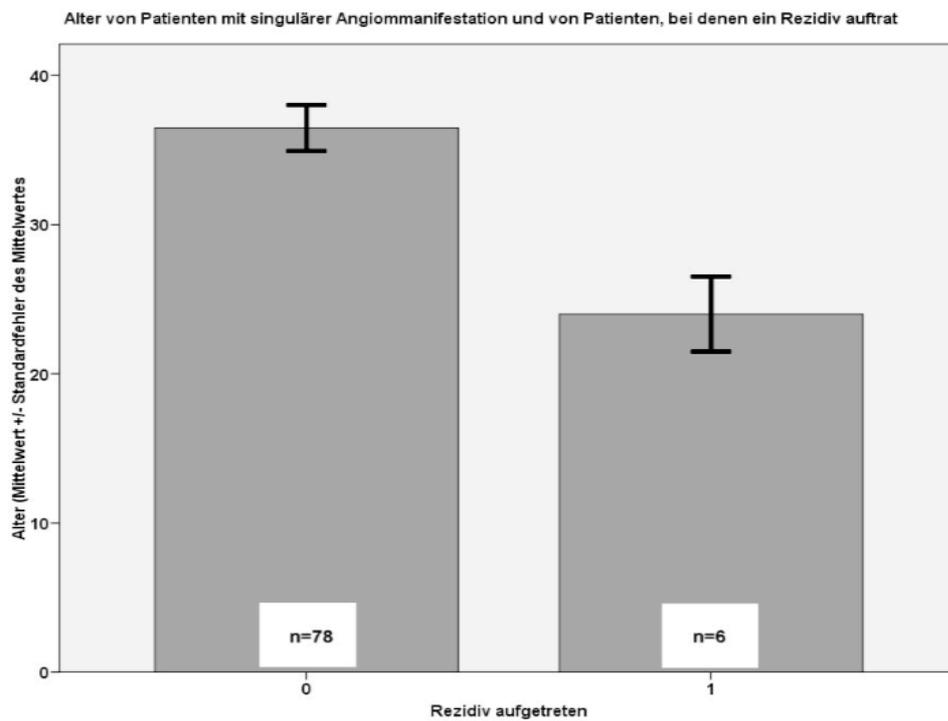


Abb. 4.9. Mittleres Alter von Patienten mit singulärer Angiommanifestation und von Patienten, bei denen später ein Rezidiv auftrat (Mittelwerte \pm 1 Standardfehler des Mittelwertes)

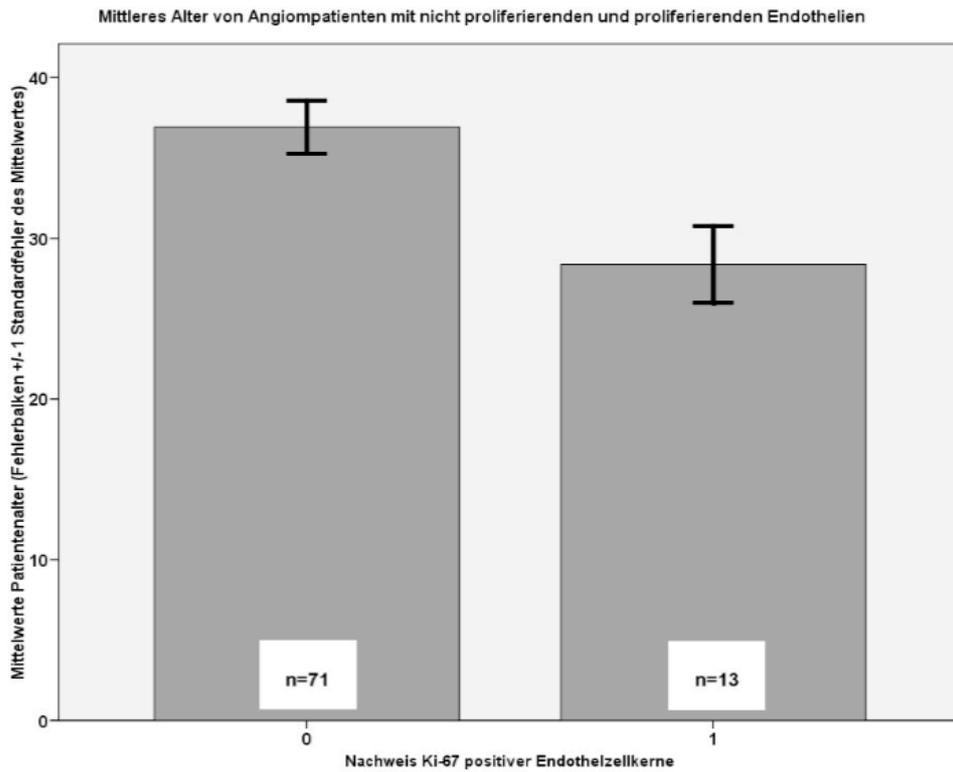


Abb.4.10. Patiententalter von Fällen ohne proliferative Aktivität vs. mit proliferativer Aktivität in Angiomenthelien (Mittelwerte \pm 1 Standardfehler des Mittelwertes)

5. Diskussion

5.1 Epidemiologie und Klinik

Altersverteilung

Im Durchschnitt waren die Patienten unseres Kollektivs 35,73 Jahre alt (Männer 35,61Jahre, Frauen 35,73 Jahre). Dies ist kongruent mit Vergleichsstudien, in denen das durchschnittliche Alter mit 31,2 Jahre bis 36 Jahre angegeben wird (Tabelle 5.1).

Tabelle 5.1. Alters- und Geschlechtsverteilung von Angiopatien in verschiedenen Studien

	Crawford et al. (1986)	Fults et al. (1984)	Hofmeister et al. (2000)	Ondra et al. (1990)	Eigene Studie
Anteil Frauen	45,00%	44,3%	45,00%	40,00%	41,67%
Alter	kA	36 Jahre	31,2Jahre	33,7Jahre	32,97Jahre

Im Hinblick auf das Durchschnittsalter der Patienten ist ebenfalls von Interesse, dass in unserer Kohorte 6 der 84 Patienten (7,14%) Kinder waren (jünger 18 Jahre). Der Anteil der Patienten, die unter 30 Jahre alt waren betrug in unserer Studie 34,52% (29 von 84 Patienten). In der Arbeit von Crawford et al. (1986) lag der Prozentsatz der unter 30jährigen bei Diagnosestellung sogar über 50%.

Die Unterschiede zwischen den Altersangaben in der vorliegenden und der Studie von Crawford et al. (1986) könnten zum Teil darauf zurückzuführen sein, dass in der erwähnten Untersuchung das Alter bei Diagnosestellung angegeben wurde und nicht wie in unserer Studie zum Zeitpunkt der Operation.

Aufgrund der unterschiedlichen Dringlichkeit einer interventionellen Maßnahme sowie der Operationsfähigkeit eines Patienten können zwischen der Erstdiagnose und einer operativen Therapie Wochen bis Jahre vergehen.

Geschlechterverteilung

Die Geschlechterverteilung unseres Patientenkollektivs entspricht der Vergleichsliteratur. 30 von 84 Patienten waren weiblich (35,7%). In vergleichbaren Studien werden 40% bis zu 45% weibliche Patienten angegeben.

Topographie

Für 62 der 84 Fälle (73,8%) waren genauere topographische Angaben verfügbar. Alle 62 Fälle waren supratentoriell gelegen, insbesondere temporal und frontal. Diese Beobachtung steht in Übereinstimmung mit anderen Studien, bei denen die Häufigkeit supratentoriell gelegener Läsionen zwischen 67,2% und 90% angegeben wird.

Präoperative Embolisation

Um eine vermehrte intraoperative Blutung zu verhindern wurde bei 19 von 84 Patienten (22.6%) dieser Studie eine präoperative Embolisation des arteriovenösen Angioms durchgeführt.

Im Vergleich zu anderen Arbeiten zeigt sich die oben genannte Fallzahl als gering, In einer vergleichbaren Studie wurden bis zu 60% der arteriovenösen Angiome präoperativ embolisiert (Jahan et al. 2001; Liu et al. 2000; Martin et al. 2000).

5.2 Immunhistochemie

Die Bildung eines Angiomrezidives erfordert eine Neoangiogenese, welche von Endothelzellen ausgeht. Aus diesem Grund wurde das proliferations-assoziierte Antigen Ki-67 immunhistochemisch dargestellt. Ki-67 hat gegenüber dem *proliferating cell nuclear antigen* (PCNA), welches ebenfalls in einigen Studien zur Darstellung proliferierender Endothelien benutzt wurde (Sure et al. 2001, Shimizu et al. 2006), nur eine kurze biologische Halbwertszeit von ca. 30 min gegenüber etwa 24 Stunden für PCNA. PCNA eignet sich damit prinzipiell besser, um auch gering proliferative Prozesse darzustellen. Die Färberegebnisse lassen sich jedoch schlechter beurteilen, da aufgrund der langen Halbwertszeit des Proteins die Kerne unterschiedlich stark angefärbt werden und häufig kaum zu entscheiden ist, ob ein Kern „noch“ negativ ist oder „schon“ positiv. Um zu vermeiden, dass proliferierende Leukozyten im Bereich der Gefäßwände mitgezählt werden, wurde eine Doppelmarkierung mit CD34- und Mib-1-Antikörpern durchgeführt.

Es fand sich in 12% (9/75) der Erstmanifestationen eine proliferative Aktivität. Dabei zeigten sich Ki-67-positive Endothelien sowohl in den großen Gefäßen des Nidus als auch in den perinidalen Kapillaren. Übereinstimmende Ergebnisse wurden von Sure et al. (2001) in einer Studie an 25 arteriovenösen Angiomen und 13 kavernösen Hämangiomen mitgeteilt. Die Autoren fanden Ki-67 positive Endothelien ebenfalls in 12% der Angiome, jedoch in keinem

der Kavernome. Hinsichtlich der Ursache der Endothelproliferation wurden in der Literatur verschiedene Wachstumsfaktoren untersucht. Der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) und sein Rezeptor Flk-1 wurden in der Studie von Sure et al. (2001) in 80% der Fälle nachgewiesen. Eine andere Studie demonstrierte VEGF immunhistochemisch im Endothel in 30 von 34 arteriovenösen Angiomen (Kiliç et al. 2000). In vitro zeigten Endothelzellen von arteriovenösen Angiomen eine deutliche Überexpression von VEGF-A, Flk-1 und Flk-2 gegenüber Endothelien normaler Hirngefäße (Jabbour et al. 2009). Darüber hinaus zeigten Yildirim et al. (2010) eine deutlich höhere Expression von Blutplättchen abgeleitetem Wachstumsfaktor A (*platelet-derived growth factor A*, PDGF-A) und dessen Rezeptor PDGFR- α in Angiomen verglichen mit Kavernomen. Letztere exprimierten gegenüber Angiomen mehr PDGF-B und PDGFR- β . Im Gefolge der Proliferation der Endothelzellen und der Ausbildung von Endothelschläuchen, die den ersten Schritt der Neoangiogenese darstellen, kommt es zur Stabilisierung der Gefäße durch Perizyten, die unter anderem durch Angiopoietin-1, Ephrin-B2 und Metalloproteinase-Inhibitoren eine weitere Aussprossung der Endothelien unterbinden (Leblanc et al. 2009). Der Verlust der Perizyten führt im Tiermodell bei Mäusen zur Gefäßdilataion, Endothelhyperplasien und Mikroaneurysmen (Leblanc et al. 2009). Darüber hinaus führen im Mausmodell Defekte in zwei weiteren in Endothelien exprimierten Proteinen, dem Activin-artigen Kinasezeptor-1 (*activin-like kinase receptor 1*, ALK-1) oder in Endoglin zu Teleangiektasien, Blutungen und Gefäßdysplasien, die an arteriovenöse Angiome erinnern (Leblanc et al. 2009). Knockout Tiere für ALK-1 oder Endoglin können im Rahmen der Vaskulogenese keine Perizyten rekrutieren. Als möglicher Hinweis auf Defekte im Gefäßaufbau und der Gefäßstabilisation zeigten im hier untersuchten Kollektiv Angiome mit proliferierenden Endothelien auch eine geringere minimale Wanddicke gegenüber solchen ohne proliferierende Endothelien (Mittel 30,6 μm vs 40,8 μm , $p < 0,05$).

Die Hypoxie, die im Gefolge einer Embolisation im Gewebe auftritt, könnte Ursache für Kapillarproliferationen im betroffenen Areal sein, wie dies bei der Embolisation von Leberarterien beschrieben wurde (Korse et al. 2011). In Meningeomen wurde analog nach präoperativer Embolisation eine Zunahme der Tumorzellproliferation beobachtet (Patsouris et al. 1998). In der vorliegenden Studie ergab sich jedoch kein Anhalt für eine vermehrte Endothelproliferation bei präoperativ embolisierten Angiomen ($p = 0,966$).

Als weiteres Ergebnis dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass im Gesamtkollektiv (Erstmanifestationen und Rezidive) Patienten mit proliferativ aktiven Angiomen signifikant jünger waren (Mittel 28,4 vs. 36,9 Jahre, $p < 0,05$). Dieser Zusammenhang ergab sich auch

bei Betrachtung der Erstmanifestationen allein (Mittel 27,3 vs. 37,7 Jahre, $p < 0,05$). In Zusammenschau mit dem Ergebnis, dass Patienten, die später Rezidive entwickelten, signifikant jünger bei Diagnose waren als solche, bei denen kein Rezidiv auftrat (Mittel 24,0 vs. 36,5 Jahre $p < 0,05$), könnten die hier vorgelegten Daten auf genetische Defekte in einem der Gene hindeuten, die an der Stabilisierung der Gefäßwand beteiligt sind. Dies würde der aktuellen Hypothese einer genetisch bedingten Angiomgenese entsprechen (Leblanc et al. 2009).

5.3 Morphometrie

Hinsichtlich der Morphologie arteriovenöser Angiome und ihrer Bedeutung für das Auftreten etwaiger Rezidive bzw. der Dynamik der Läsionen im Zeitverlauf wurde in früheren Studien unter anderem der Blutdruck im *feeder* von Angiomen gemessen (Hassler 1980). Dieser lag etwa bei 50% des Druckes in der A. radialis und stieg nach Exzision des Angioms um etwa 50% an, so dass er etwa 80% des Druckes in der A. radialis erreichte. Der Druckanstieg hing dabei nicht von der Größe des Angioms ab. Zusammen mit einer Abnahme der Flussgeschwindigkeit zeigte der Druckanstieg eine Zunahme des Flusswiderstands nach Entfernung des Angioms an. Nach Entfernung des Angioms kam es zum Teil zur Dilatation kleiner Arterien proximal zu den Widerstandsgefäßen. Als möglichen Grund für Komplikationen sah Hassler die Ruptur dünnwandiger Gefäße an, die dem steigenden Druck nach Resektion des Angioms nicht gewachsen sind. Neuere Untersuchungen fokussierten sich daher auf die perinidalen Kapillaren als mögliche Ursache für postoperative Blutungen aber auch für die Rezidiventwicklung bei Angiomen. Sato et al. (2004) wiesen histologisch dilatierte Kapillaren mit Durchmessern entsprechend denen kleiner Arteriolen in einem Abstand von 1-7 mm Entfernung vom Nidus nach. Der Durchmesser der Kapillaren wurde zu 30-300 μm bestimmt und war damit 15-25mal größer als der der normalen Kapillaren (3-12 μm). In der vorliegenden Untersuchung konnten an einem im Vergleich zu früheren Untersuchungen großen Kollektiv dilatierte Kapillaren nur in geringem Umfang und in wenigen Fällen nachgewiesen werden, so dass aus Sicht der aktuellen Untersuchung das perinidale Kapillarbett nicht in erster Linie als Ursache für postoperative Blutungen oder die Rezidiventwicklung angesprochen werden sollte. Interessanterweise zeigten Rezidive größere perinidale Kapillardurchmesser auf als Erstmanifestationen (Mittel 10,1 vs. 7,4 μm , $p < 0,02$). Dies könnte möglicherweise auf eine fortbestehende Dilatation von Kapillaren

aufgrund des höheren Blutdruck im Stromgebiet des Angioms nach Exzision zu beziehen sein oder auf neu gebildete Kapillaren im Rahmen der Wundheilung nach der Erstoperation.

Die Messungen an den nidalen Gefäßen erbrachten interessante Ergebnisse in Hinblick auf die Hypothese, dass der Angiomentstehung eine mangelnde Stabilität der Gefäßwand zugrunde liegt. Angiome, welche im späteren Verlauf rezidierten, wiesen eine signifikant geringere minimale Wanddicke und größere nidale Durchmesser auf.

In Bezug auf Primärmanifestationen und Rezidive ergab sich, dass Rezidive eine höhere nidale und perinidale Gefäßdichte sowie geringere Wanddicken aufwiesen. Diese Unterschiede erklären sich am ehesten aus der im Vergleich zur Erstmanifestation kurzen Entstehungszeit der Rezidive.

5.4 Ausblick

Früher durchgeführte Studien und die vorliegende Arbeit belegen, dass arteriovenöse Angiome ein proliferatives Potential haben.

In der vorliegenden Arbeit konnte darüber hinaus nachgewiesen werden, dass eine proliferative Aktivität vermehrt bei jüngeren Patienten auftritt, der Patientengruppe, die auch häufiger zu Rezidiven neigt.

Daher könnte sich der Nachweis einer proliferativen Aktivität von Angiomendothelien möglicherweise als prognostischer Marker für das Auftreten eines Rezidivs eignen. Dies sollte in prospektiven Studien weiter untersucht werden.

6. Zusammenfassung

Obwohl arteriovenöse Angiome in der Literatur zumeist als kongenitale und rigide Strukturen angesehen werden, legen neue Arbeiten nahe, dass es sich zumindest bei einer Untergruppe der Läsionen um dynamische Prozesse handelt, die ein Potential zur Rezidiventwicklung haben können.

Ziel dieser Arbeit war es potentielle histologische Prädiktoren für das Rezidivieren zerebraler arteriovenöser Hämangiome zu identifizieren. Hierfür wurde in 75 primären Manifestationen und 9 Rezidiven von in der Neurochirurgie des UKE exzidierten arteriovenösen Angiomen die Proliferation von Endothelien bestimmt. Des Weiteren wurden die Angiome morphometrisch bezüglich der nidalen und perinidalen Gefäßdichte, der Gefäßdurchmesser und der Gefäßwanddicke untersucht..

Es zeigte sich, dass Patienten, die Rezidive entwickelten, signifikant jünger waren als solche, bei denen keine Rezidive beobachtet wurden.

Hinsichtlich der immunhistochemischen Marker konnte in 12% der primären Fälle eine proliferative Aktivität in den Endothelien nachgewiesen werden. Die Patienten, bei denen eine Endothelproliferation beobachtet wurde, waren signifikant jünger als diejenigen, deren Angiome keine proliferative Aktivität aufwiesen.

Rezidive zeigten signifikant häufiger eine proliferative Aktivität als Primärmanifestationen.

Des Weiteren ergab sich, dass später rezidivierende Angiome eine dünnere Gefäßwand hatten als solche, die nicht rezidivierten.

Rezidive wiesen gegenüber Primärmanifestationen eine höhere nidale Gefäßdichte, geringere minimale Wandstärken sowie geringere maximale Wandstärken auf. Angiome mit hoher nidaler Gefäßdichte zeigten ebenfalls eine hohe perinidale Gefäßdichte.

Die gewonnenen Daten belegen, dass es sich bei Angiomen um Prozesse mit unterschiedlicher Dynamik handelt, wobei junge erwachsene Patienten ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Rezidiven haben, möglicherweise auf dem Boden einer erhöhten proliferativen Aktivität der Gefäßendothelien und dünnerer Gefäßwände.

7. Abkürzungsverzeichnis

AVM	Arteriovenöse Malformation
CD 34	<i>Cluster of differentiation 34</i>
CT	Computer Tomographie
Ki-67	Kiel 67 (Proliferationsmarker)
MIB-1	<i>Molecular Immunology Borstel-1</i>
MRT	Magnet Resonanz Tomographie
ZNS	Zentrales Nervensystem

8. Literatur

Albert P, Salgado H, Polaina M, Trujillo F, Ponce de León A, Durand F. A study on the venous drainage of 150 cerebral arteriovenous malformations as related to haemorrhagic risks and size of the lesion. *Acta neurochir (Wien)*. 1990;103 (1-2):30-4.

ApSimon HT, Reef H, Phadke RV, Popovic EA. A population-based study of brain arteriovenous malformation: long-term treatment outcomes. *Stroke*. 2002 Dec;33(12):2794-800.

Berlit P. Erkrankungen des Gehirns und seiner Hüllen. In: *Klinische Neurologie*. Berlit P (Hrsg.) Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 2. Auflage 2005, 569-1125.

Bouchard J. Radiation therapy of tumors and diseases of the nervous system *American Journal of the Medical Sciences*. 1967 April;253(4):505.

Bullwinkel J, Baron-Lühr B, Lüdemann A, Wohlenberg C, Gerdes J, Scholzen T. Ki-67 protein is associated with ribosomal RNA transcription in quiescent and proliferating cells. *J Cell Physiol*. 2006 Mar;206(3):624-35.

Bulsara KR, Alexander MJ, Villavicencio AT, Graffagnino C. De novo cerebral arteriovenous malformation: case report. *Neurosurgery*. 2002 May;50(5):1137-40; discussion 1140-1.

Choi JH, Mast H, Sciacca RR, Hartmann A, Khaw AV, Mohr JP, Sacco RL, Stapf C. Clinical outcome after first and recurrent hemorrhage in patients with untreated brain arteriovenous malformation. *Stroke*. 2006 May;37(5):1243-7.

Crawford PM, West CR, Chadwick DW, Shaw MD. Arteriovenous malformations of the brain: natural history in unoperated patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1986 Jan;49(1):1-10.

Debrun GM, Aletich V, Ausman JI, Charbel F, Dujovny M. Embolization of the nidus of brain arteriovenous malformations with n-butyl cyanoacrylate. *Neurosurgery*. 1997 Jan;40(1):112-20.

Delitala A, Delfini R, Vagnozzi R, Esposito S. Increase in size of cerebral angiomas. Case report. *J Neurosurg.* 1982 Oct;57(4):556-8.

Di Rocco C, Tamburrini G, Rollo M. Cerebral arteriovenous malformations in children. *Acta Neurochir (Wien).* 2000;142(2):145-56.

Fults D, Kelly DL Jr. Natural history of arteriovenous malformations of the brain: a clinical study. *Neurosurgery.* 1984 Nov;15(5):658-62.

Guo WY, Lee SM, Chang YC, Pan HC. The impact of arteriovenous malformation radiosurgery on the brain: From morphology and perfusion to neurocognition. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2006;84(4):162-9.

Hagel C, Panteliadis CP, Loewenich Vv, Schlößler R. Zerebrovaskuläre Erkrankungen des Kindes- und Jugendalters. In: *Neuropädiatrie Evidenzbasierte Therapie.* Korinthenberg R, Panteliadis CP, Hagel C (Hrsg.), Elsevier München 1.Auflage 2009, 241-242.

Heiken JP, Brink JA, Vannier MW. Spiral (helical) CT. *Radiology.* 1993 Dec;189(3):647-56.

Heros RC, Tu YK. Is surgical therapy needed for unruptured arteriovenous malformations? *Neurology.* 1987 Feb;37(2):279-86.

Hofmeister C, Stapf C, Hartmann A, Sciacca RR, Mansmann U, terBrugge K, Lasjaunias P, Mohr JP, Mast H, Meisel J. Demographic, morphological, and clinical characteristics of 1289 patients with brain arteriovenous malformation. *Stroke.* 2000 Jun;31(6):1307-10.

Ishida T, Murayama S, Yamaguchi K, Urano Y, Iwata M. Arteriovenous malformation of the spinal cord. Three-dimensional reconstruction of the intramedullary abnormal vessels. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1989;414(6):497-502.

Jabbour MN, Elder JB, Samuelson CG, Khashabi S, Hofman FM, Giannotta SL, Liu CY. Aberrant angiogenic characteristics of human brain arteriovenous malformation endothelial cells. *Neurosurgery.* 2009 Jan;64(1):139-46.

Jahan R, Murayama Y, Gobin YP, Duckwiler GR, Vinters HV, Viñuela F. Embolization of arteriovenous malformations with Onyx: clinicopathological experience in 23 patients. *Neurosurgery*. 2001 May;48(5):984-95.

Kalender WA, Vock P, Polacin A, Soucek M. [Spiral-CT: a new technique for volumetric scans. I. Basic principles and methodology]. *Rontgenpraxis*. 1990 Sep;43(9):323-30.

Kiliç T, Pamir MN, Küllü S, Eren F, Ozek MM, Black PM. Expression of structural proteins and angiogenic factors in cerebrovascular anomalies. *Neurosurgery*. 2000 May;46(5):1179-91; discussion 1191-2.

Korse CM, Bonfrer JM, Prevoo W, Baas P, Taal BG. Increase of angiogenic growth factors after hepatic artery embolization in patients with neuroendocrine tumours. *Tumour Biol*. 2011 Aug;32(4):647-52.

Leblanc GG, Golanov E, Awad IA, Young WL; Biology of Vascular Malformations of the Brain NINDS Workshop Collaborators. Biology of vascular malformations of the brain. *Stroke*. 2009 Dec;40(12):e694-702.

Liu HM, Huang YC, Wang YH. Embolization of cerebral arteriovenous malformations with n-butyl-2-cyanoacrylate. *J Formos Med Assoc*. 2000 Dec;99(12):906-13.

Martin NA, Khanna R, Doberstein C, Bentson J. Therapeutic embolization of arteriovenous malformations: the case for and against. *Clin Neurosurg*. 2000;46:295-318.

McCormick WF. The pathology of vascular ("arteriovenous") malformations. *J Neurosurg*. 1966 Apr;24(4):807-16.

Merland JJ, Laurent A, Rufenacht D, Reizine D. [Arteriovenous malformations in the region of the ampulla of Galen. Anatomical and clinical aspects and the course of endovascular treatment (1979-1986). Apropos of 10 cases]. *Neurochirurgie*. 1987;33(4):349-52.

- Mohr G, Tampieri D, Klein D, Soualmi L. Functional and topographical considerations in the surgical management of cerebral vascular malformations. *Dialogues Clin Neurosci*. 2000 Sep;2(3):321-30.
- Moyes PD. Intracranial and intraspinal vascular anomalies in children. *J Neurosurg*. 1969 Sep;31(3):271-8.
- Mullan S, Mojtahedi S, Johnson DL, Macdonald RL. Embryological basis of some aspects of cerebral vascular fistulas and malformations. *J Neurosurg*. 1996 Jul;85(1):1-8.
- Ondra SL, Troupp H, George ED, Schwab K. The natural history of symptomatic arteriovenous malformations of the brain: a 24-year follow-up assessment. *J Neurosurg*. 1990 Sep;73(3):387-91.
- Richling B, Killer M, Al-Schameri AR, Ritter L, Agic R, Krenn M. Therapy of brain arteriovenous malformations: multimodality treatment from a balanced standpoint. *Neurosurgery*. 2006 Nov;59(5 Suppl 3):S148-57.
- Russell, Rubinstein (1998) Kapitel 2 Epidemiology of brain tumors: incidence, survival, and risk factors. In: *Pathology of tumors of the nervous system*. R.Mc Lendon, M.Rosenblum, D.Bigner (Hrsg.) Hodder Arnold, London, 6th edition Vol II, 239 – 82,
- Sato S, Kodama N, Sasaki T, Matsumoto M, Ishikawa T. Perinidal dilated capillary networks in cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 2004 Jan;54(1):163-8.
- Satterthwaite AB, Borson R, Tenen DG. Regulation of the gene for CD34, a human hematopoietic stem cell antigen, in KG-1 cells. *Blood*. 1990 Jun 15;75(12):2299-304.
- Shimizu T, Sugawara K, Tosaka M, Imai H, Hoya K, Takeuchi T, Sasaki T, Saito N. Nestin expression in vascular malformations: a novel marker for proliferative endothelium. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2006 Mar;46(3):111-7.
- Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 1986 Oct;65(4):476-83.

Stapf C, Al-Shahi R. The Prognosis and Treatment of Arteriovenous Malformations of the Brain. *Pract Neurol* 2005;5:194-205. ,

Sure U, Butz N, Schlegel J, Siegel AM, Wakat JP, Mennel HD, Bien S, Bertalanffy H. Endothelial proliferation, neoangiogenesis, and potential de novo generation of cerebrovascular malformations. *J Neurosurg.* 2001 Jun;94(6):972-7.

Swengel RM. Cerebral arteriovenous malformation. A case report. *J Maine Med Assoc.* 1971 Mar;62(3):51-4.

Takagi Y, Kikuta K, Nozaki K, Sawamura K, Hashimoto N. Detection of a residual nidus by surgical microscope-integrated intraoperative near-infrared indocyanine green videoangiography in a child with a cerebral arteriovenous malformation. *J Neurosurg.* 2007 Nov;107(5 Suppl):416-8.

Weinand ME. Arteriovenous malformations and epilepsy. In: *Neurovascular surgery.* Carter LP, Spetzler RF (Hrsg.) McGraw-Hill, New York St.Louis 1995, 933-956.

Wikholm G, Lundqvist C, Svendsen P. Embolization of cerebral arteriovenous malformations: Part I--Technique, morphology, and complications. *Neurosurgery.* 1996 Sep;39(3):448-57; discussion 457-9.

www.brain-aneurysm.com, zuletzt geöffnet am 21.2.2012

Yasargil MG, Teddy PJ, Valavanis A: *Microneurosurgery / Volume III B.* In: *AVM of the Brain, Clinical Considerations, General and Special Op.* Thieme Verlag Leipzig, 1. Auflage 1987

Yildirim O, Bicer A, Ozkan A, Kurtkaya O, Cirakoglu B, Kilic T. Expression of platelet-derived growth factor ligand and receptor in cerebral arteriovenous and cavernous malformations. *J Clin Neurosci.* 2010 Dec;17(12):1557-62.

8. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Christian Hagel für seine ausgezeichnete Betreuung, für sein unermüdliches Engagement und für seine Geduld.

Herrn Prof. Dr. Markus Glatzel danke ich für die Überlassung des interessanten Themas und die hervorragenden Arbeitsbedingungen am Institut.

Für ihre freundliche Zusammenarbeit möchte ich ganz besonders Herrn Martin Haberkorn sowie dem Team des Neuropathologischen Labors danken. Ihre Hilfsbereitschaft schuf ein angenehmes Arbeitsklima und ermöglichte produktives Arbeiten.

Herrn Dr. Urs Eehalt danke ich für das kritische Korrekturlesen und die Hilfeleistung bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

10. Lebenslauf

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

11. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift:

12. Rohdaten

E-Nr	Alter	Embo	Lokal	m/w	Prolif	Rez	Prim_Sec	Dichte_n	Dichte_p	R_min-min	R_max_min	M_min	std_min	R_min_max	R_max_max	M_max	std_max
046-92	20	1	2	1	0	1	1	14	64	12,05	20,73	16,39	6,14	12,63	32,56	22,595	14,09
105-95	31	0	3	1	1	1	2	34	96	22,94	40,18	31,56	12,19	31,13	85,79	58,460	38,65
332-94	27	1	4	2	0	1	1	23	89	12,55	63,45	43,47	27,15	14,46	65,56	46,533	27,94
446-87	16	0		2	0	1	1	21	45	10,37	16,27	12,57	3,23	20,01	35,21	28,590	7,79
561-96	20	0		2	0	1	1	11	84	9,66	24,47	13,98	7,03	15,28	191,43	64,538	85,00
598-94	30	1	3	1	0	1	1	26	61	31,98	90,12	66,85	24,11	39,67	133,11	89,080	29,65
013-96	31	0	3	1	0	0	2	24	119	12,05	20,73	16,39	6,14	12,63	32,56	22,595	14,09
017-98	27	0		2	0	0	2	21	52	5,45	39,71	17,03	9,99	14,48	52,15	27,766	11,83
034-94	33	1	3	1	0	0	1	10	82	33,50	49,02	41,26	10,97	54,78	63,86	59,320	6,42
034-98	30	0	4	2	1	0	2	18	67	28,95	34,43	35,60	5,93	29,94	49,43	38,560	8,11
035-94	31	1	2	1	1	0	1	18	54	16,67	23,31	20,47	2,80	19,76	43,34	29,360	10,11
047-99	64	0	2	2	0	0	1	22	81	16,39	87,99	39,04	28,72	29,80	103,93	53,892	29,80
048-02	24	0	4	2	0	0	2	26	86	30,90	41,40	36,15	7,42	54,43	65,90	60,165	8,11
056-92	27	0		2	1	0	1	19	44	23,54	56,74	38,24	13,82	34,56	189,54	104,630	64,14
094-99	36	0	4	1	0	0	1	9	69	24,84	66,51	48,86	21,55	59,53	72,22	64,420	6,83
095-95	36	0	5	2	0	0	1	8	67	33,50	62,30	45,97	14,78	64,02	69,98	67,617	3,17
102-95	24	0	2	2	0	0	1	12	47	57,57	57,57	57,57		81,26	89,34	85,300	5,71
1069-05	39	0		2	0	0	1	34	58	38,45	38,45	38,45		112,18	112,18	112,180	
114-82	26	0	4	2	0	0	1	45	98	11,89	45,98	25,13	15,25	16,22	76,98	56,727	35,08
118-87	64	0		2	0	0	1	20	54	65,56	99,45	82,68	14,73	96,56	123,65	114,808	12,33
123-04	31	0	1	2	0	0	1	27	84	12,06	36,78	24,42	17,48	84,65	233,34	158,995	105,14
1257-06	26	0	2	2	0	0	2	31	99	12,95	32,23	22,59	9,64	14,99	39,86	27,430	12,44
139-95	27	0	4	1	1	0	1	18	31	12,34	34,32	25,96	9,72	45,65	76,54	58,840	13,01
146-94	30	0	4	2	0	0	1	19	91	38,56	42,23	40,40	2,60	42,45	91,72	67,085	34,84
163-93	32	1	4	2	1	0	1	20	66	41,23	76,76	51,87	14,55	68,87	91,21	79,540	9,15
173-00	47	0	4	2	0	0	1	18	98	34,43	50,34	42,39	11,25	56,45	67,65	62,050	7,92
177-00	42	0	3	1	0	0	1	19	38	19,95	78,34	53,12	28,82	27,27	80,03	61,595	24,66
188-93	22	1		2	0	0	1	39	71	53,34	56,87	55,11	2,50	61,43	93,92	82,213	18,05
188-93	14	1		2	0	0	1	19	68	48,87	49,86	49,37	0,70	78,98	89,87	84,425	7,70
191-00	41	0	4	2	0	0	1	21	125	33,90	34,12	34,01	0,16	53,43	60,09	56,760	4,71
200-06	48	0	3	2	0	0	1	4	43	48,23	94,22	71,23	32,52	62,19	101,01	81,600	27,45
208-90	15	1	1	1	0	0	1	28	94	78,65	97,67	88,66	9,55	99,67	115,94	105,983	8,73
212-96	38	0	4	2	0	0	1	12	82	33,24	33,24	33,24					
216-90	48	0	2	1	0	0	1	16	84	45,78	65,56	56,68	10,04	89,56	101,12	95,340	8,17
218-01	33	0	3	1	0	0	1	11	51	31,84	55,20	43,52	16,52	58,23	101,18	79,705	30,37
231-03	56	0	2	1	0	0	1	8	61	31,84	48,56	40,20	11,82	33,43	49,87	41,650	11,62

E-Nr	Alter	Embo	Lokal	m/w	Proli	Rez	Prim_Sec	Dichte_n	Dichte_p	R_min-min	R_max_min	M_min	std_min	R_min_max	R_max_max	M_max	std_max
244-95	26	0	2	2	0	0	1	19	109	21,49	40,18	29,41	9,66	30,18	87,59	58,885	40,60
248-98	13	0	4	2	0	0	1	5	33	45,54	89,89	67,73	22,18	99,63	111,23	104,733	5,92
252-91	25	0	1	2	1	0	1	23	87	20,91	24,54	22,73	1,82	25,88	29,94	27,910	2,03
269-02	40	0	3	2	0	0	1	18	89	43,70	43,70			79,07	79,07	79,070	
271-95	57	0		2	0	0	1	23	149	12,23	32,23	22,59	10,02	55,65	66,31	60,617	5,37
280-90	51	1	4	2	0	0	1	28	94	81,26	84,91	83,09	2,58	88,05	89,96	89,005	1,35
301-91	22	0	1	1	0	0	1	24	104	74,45	79,97	77,21	3,90	98,54	98,54	98,540	
306-94	71	1		2	0	0	1	11	72	22,95	45,99	34,55	11,25	56,79	88,30	79,800	15,36
306-95	34	0	2	2	1	0	1	10	87	21,45	31,23	27,79	4,49	39,87	98,89	65,180	24,82
306-99	39	0	4	1	0	0	1	12	48	20,89	42,41	31,14	8,62	31,06	60,10	42,356	10,44
321-93	30	0	1	2	0	0	1	4	43	38,86	49,02	43,94	7,18	67,78	76,54	72,160	6,19
325-96	46	0	4	2	0	0	1	21	82	20,03	25,67	22,85	3,99	48,03	62,67	56,190	7,46
344-93	50	0	1	2	0	0	1	9	56	33,43	54,22	43,83	14,70	67,98	89,98	78,980	15,56
346-93	36	1		2	0	0	1	12	48	33,54	55,67	44,61	15,65	77,76	101,34	89,550	16,67
348-99	61	0	4	1	0	0	1	27	92	14,84	120,52	59,35	51,53	29,01	149,20	82,488	53,22
350-93	43	1	1	2	0	0	1	13	81	44,30	76,67	60,49	22,89	89,76	119,84	104,800	21,27
364-99	48	0	2	2	0	0	1	25	32	38,18	39,63	38,91	1,03	42,13	45,40	43,765	2,31
368-99	51	0	1	1	0	0	1	42	64	18,61	25,18	21,71	3,30	65,28	65,28	65,280	
375-89	26	0		2	0	0	1	18	98	54,45	78,54	66,50	17,03	57,34	79,54	68,440	15,70
381-89	31	0		2	0	0	1	12	99	16,45	22,32	20,33	3,36	32,23	45,54	38,693	6,56
383-93	31	1	1	2	0	0	1	15	76	35,89	39,43	37,66	2,50	62,19	93,43	77,810	22,09
386-90	22	0	1	2	1	0	1	9	56	23,32	56,54	34,45	15,55	17,76	59,45	35,660	17,52
396-97	21	0		2	0	0	2	14	76	29,51	33,50	31,51	2,82	31,23	39,54	35,385	5,88
418-99	25	0	4	1	0	0	1	13	52	18,61	26,18	22,04	3,83	36,25	39,12	37,953	1,51
425-92	48	0	2	1	0	0	1	9	56	43,43	56,65	51,87	7,33	56,67	78,97	71,510	12,85
446-99	52	0		2	0	0	1	39	86	23,24	46,64	32,87	12,24	47,19	88,12	67,655	28,94
463-99	40	0		2	0	0	1	25	97	11,78	21,65	17,60	47,21	34,10	78,87	53,920	85,50
483-03	46	0	3	2	0	0	1	10	62	23,76	43,34	34,21	9,86	29,54	87,76	54,650	29,92
526-04	16	0	1	2	0	0	1	9	62	17,76	56,57	39,92	19,98	44,32	66,23	54,993	10,97
544-00	53	0	1	2	0	0	1	16	99	34,73	49,06	41,90	10,13	38,54	50,45	44,495	8,42
548-02	46	0	4	2	0	0	1	14	69	40,95	78,76	59,86	26,74	90,78	135,69	113,235	31,76
555-97	57	0	3	2	0	0	1	16	41	34,43	45,54	39,99	7,86	67,87	101,34	84,605	23,67
577-01		0	2	2	0	0	1	12	106	26,65	30,80	28,73	2,93	48,02	64,54	56,280	11,68
589-94	30	1	1	1	0	0	1	20	48	33,23	65,45	44,37	18,27	34,54	87,69	63,293	26,84
603-97	44	1		1	0	0	1	24	58	27,54	67,54	47,54	28,28	101,23	102,54	101,885	0,93
614-96	32	0	1	2	0	0	1	10	41	55,60	55,60	55,60		79,97	79,97	79,970	

E-Nr	Alter	Embo	Lokal	m/w	Proli	Rez	Prim_Sec	Dichte_n	Dichte_p	R_min-min	R_max_min	M_min	std_min	R_min_max	R_max_max	M_max	std_max
616-03	37	0		1	1	0	2	28	85	4,67	9,38	7,51	1,94	11,12	54,43	30,720	15,90
620-93	26	0	4	1	0	0	1	9	74	34,66	44,61	39,64	7,04	54,78	63,86	59,320	6,42
629-00	6	0	2	2	1	0	1	8	42	33,50	66,50	44,74	18,85	63,34	101,34	80,887	19,17
676-00	42	1	1	2	1	0	1	10	87	21,67	34,45	29,03	5,40	31,12	87,56	58,450	23,08
677-98	34	0		1	0	0	1	12	73	29,38	33,44	31,76	1,78	42,48	74,21	55,026	11,92
705-99	27	0	4	1	0	0	1	28	97	11,56	45,10	30,86	12,23	12,89	49,96	34,120	13,53
763-04	25	0	5	1	1	0	2	34	112	21,12	34,90	28,01	6,89	23,30	39,67	31,490	8,19
774-02	37	1	4	1	0	0	1	31	101	5,78	9,45	9,26	2,77	34,43	77,34	56,140	17,52
785-98	51	0	4	1	0	0	1	8	75	21,95	61,18	41,57	27,74	53,14	62,36	57,750	6,52
803-01	37	0	1	2	0	0	1	8	49	19,32	33,10	26,21	9,74	34,93	52,49	43,710	12,42
812-04	64	0	4	1	0	0	1	22	91	26,76	46,81	39,75	11,26	54,67	96,43	75,997	20,89
871-01	18	1		1	0	0	1	21	84	17,02	26,60	22,47	4,92	52,34	54,76	53,550	1,71

E-Nr	N_min_fer_n	R_fer_nidal_min	R_fer_n_max	mean_fer_n	std_fer_n	N_min_fer_p	R_fer_p_min	R_fer_p_max	M_fer_p	std_fer_p
046-92	0					0				
105-95	15	30,74	305,76	103,46	74,58	10	6,04	11,51	7,56	1,89
332-94	10	32,55	261,31	109,77	67,67	9	3,93	8,11	6,38	1,62
446-87	10	99,43	337,92	171,97	84,46	10	4,04	8,80	6,17	1,63
561-96	5	116,84	826,76	318,40	288,23	10	2,59	18,80	8,55	4,48
598-94	4	100,01	321,98	191,63	82,96	7	2,98	9,00	6,22	2,07
013-96	10	19,32	355,62	116,23	101,32	10	2,98	14,15	7,78	3,63
017-98	11	57,61	382,98	120,09	98,49	10	5,50	12,44	8,47	2,64
034-94	7	45,17	305,11	116,69	92,85	10	7,69	25,53	13,77	5,85
034-98	3	129,22	296,21	204,88	69,07	3	8,32	13,32	10,29	2,17
035-94	4	56,65	112,43	87,55	20,41	3	5,45	11,02	9,04	2,54
047-99	10	36,60	303,77	145,98	98,51	10	6,40	22,43	10,92	4,62
048-02	10	27,94	338,54	116,92	95,86	10	14,62	66,27	30,38	14,55
056-92	2	120,14	198,87	159,50	39,37	6	3,78	9,97	6,63	2,34
094-99	2	125,94	560,38	343,16	307,20	7	4,69	9,25	6,36	1,88
095-95	7	29,70	197,11	105,17	71,63	10	2,59	6,33	3,85	1,14
102-95	12	33,41	510,33	204,18	137,82	10	5,59	12,94	9,07	2,35
1069-05	1	45,67	45,67	45,67		4	3,43	23,21	11,32	8,54
114-82	3	23,50	47,69	38,85	13,34	10	5,07	14,11	8,86	3,04
118-87	5	28,37	84,19	46,02	22,67	10	2,93	7,37	5,05	1,72
123-04	7	61,80	336,23	149,72	86,66	10	2,93	14,46	7,23	3,05
1257-06	2	158,50	234,43	196,47	37,97	3	2,21	7,56	4,74	2,19
139-95	3	79,98	158,86	113,13	33,41	4	4,65	9,11	6,67	1,71
146-94	8	94,38	333,85	203,27	102,93	11	6,04	12,59	8,66	2,38
163-93	4	72,95	98,87	86,56	11,84	3	7,67	8,87	8,40	0,52
173-00	7	22,22	258,17	108,68	80,58	10	4,06	16,92	7,66	3,72
177-00	10	51,77	232,68	91,75	54,22	10	3,30	10,70	5,68	2,25
188-93	2	102,94	123,34	113,14	14,42	5	3,50	8,56	6,16	1,98
188-93	12	28,45	249,05	126,04	77,33	10	5,87	11,95	9,12	2,10
191-00	10	33,95	114,30	65,68	24,10	10	3,98	20,22	7,14	4,67
200-06	14	18,98	137,45	43,14	32,13	10	3,30	14,44	8,48	2,98
208-90	10	38,06	285,34	118,67	85,38	11	4,79	14,45	8,31	2,81
212-96	9	40,80	190,87	90,15	47,77	10	2,55	7,53	4,78	1,75
216-90	7	20,70	534,75	225,33	217,23	13	2,93	7,24	5,42	1,26
218-01	8	23,83	116,24	65,31	34,81	10	4,83	9,10	6,67	1,35
231-03	8	44,30	165,00	103,45	52,27	12	5,18	17,69	7,87	3,18

E-Nr	N_min_fer_n	R_fer_nidal_min	R_fer_n_max	mean_fer_n	std_fer_n	N_min_fer_p	R_fer_p_min	R_fer_p_max	M_fer_p	std_fer_p
244-95	10	35,14	298,07	148,39	93,55	11	5,18	21,14	8,88	4,52
248-98	8	51,65	259,59	120,28	62,95	11	6,21	9,54	7,30	0,90
252-91	3	123,65	686,16	406,12	229,65	4	3,44	9,65	5,16	2,62
269-02	11	10,85	59,63	35,36	17,03	10	4,83	11,41	7,78	2,18
271-95	3	150,42	162,62	157,09	6,18	10	4,17	11,71	6,70	2,29
280-90	5	30,27	3.008,40	630,18	1329,49	10	4,45	16,36	8,11	4,42
301-91	16	21,49	171,72	59,30	46,07	11	1,59	7,56	5,05	1,81
306-94	3	120,33	519,65	260,27	224,87	7	3,86	8,93	6,24	1,55
306-95	3	67,89	112,31	97,35	20,83	4	6,56	11,45	9,05	1,75
306-99	10	9,17	156,41	50,72	55,12	10	5,07	12,99	8,98	2,91
321-93	5	49,80	285,91	177,27	98,08	10	3,83	7,66	5,55	1,44
325-96	9	28,70	228,94	81,66	77,42	10	3,28	9,20	6,47	1,91
344-93	2	339,67	761,84	550,76	298,52	10	3,59	6,33	5,09	0,77
346-93	11	98,08	411,97	223,62	97,06	10	4,98	13,58	8,19	2,63
348-99	3	47,03	158,23	110,40	57,21	10	2,59	6,47	4,96	1,41
350-93	10	32,44	509,84	145,59	159,18	10	3,77	11,88	8,15	2,94
364-99	8	77,70	395,00	211,90	139,36	7	8,22	15,17	10,46	2,41
368-99	9	40,02	272,18	163,49	62,39	9	3,35	7,90	5,08	1,46
375-89	7	91,67	257,26	146,48	54,14	11	5,84	15,06	8,50	2,59
381-89	12	20,71	101,77	55,14	26,96	3	6,90	7,77	7,44	0,47
383-93	9	33,12	152,70	72,36	36,95	10	5,00	13,17	8,45	2,57
386-90	3	8,98	124,42	77,43	49,51	4	5,67	8,76	7,36	1,18
396-97	10	52,44	134,83	86,83	24,78	11	3,45	18,87	8,07	5,19
418-99	10	17,59	61,82	34,64	14,09	10	3,70	11,62	6,76	2,23
425-92	3	75,95	126,67	98,61	25,79	10	4,45	16,36	8,11	4,42
446-99	9	30,31	452,81	213,15	145,71	12	3,91	11,78	7,64	3,02
463-99	4	100,34	320,56	141,17	85,50	5	3,78	11,56	7,78	2,77
483-03	12	32,55	264,92	129,47	78,30	10	4,18	8,58	6,13	1,55
526-04	4	161,25	235,89	200,63	30,74	11	2,68	16,42	7,13	3,63
544-00	13	40,61	542,51	164,57	158,58	10	4,15	12,43	8,47	2,28
548-02	6	67,89	173,77	114,44	50,52	10	5,19	11,22	7,75	2,43
555-97	10	17,59	230,62	94,68	77,40	11	4,88	16,26	8,54	3,11
577-01	10	28,62	231,92	143,35	56,26	9	3,80	14,50	7,21	3,33
589-94	10	35,30	190,95	90,64	58,35	12	4,71	11,80	7,72	2,42
603-97	11	30,77	314,13	128,91	98,31	10	5,48	12,99	8,08	2,26
614-96	12	23,95	258,81	73,71	66,47	11	3,11	5,62	4,53	0,88

E-Nr	N_min_fer_n	R_fer_nidal_min	R_fer_n_max	mean_fer_n	std_fer_n	N_min_fer_p	R_fer_p_min	R_fer_p_max	M_fer_p	std_fer_p
616-03	2	311,56	507,61	409,59	98,03	5	4,54	9,45	6,89	1,73
620-93	4	40,12	379,24	198,26	182,05	10	5,48	9,81	7,93	1,39
629-00	8	38,66	308,51	161,46	108,21	9	3,02	10,96	5,67	2,60
676-00	3	119,73	567,53	336,31	183,11	3	4,39	11,09	8,38	2,88
677-98	3	31,90	45,54	40,36	7,39	4	2,34	10,29	5,88	3,67
705-99	3	301,11	530,56	407,40	94,43	6	5,34	9,00	7,98	1,98
763-04	2	105,45	339,79	222,62	117,17	4	2,14	9,78	6,45	3,26
774-02	2	109,18	207,22	158,20	49,02	3	4,45	8,56	5,99	1,83
785-98	7	18,64	75,41	43,62	20,55	11	4,15	7,76	5,73	1,02
803-01	5	17,94	248,35	80,17	97,87	10	4,55	9,62	6,34	1,65
812-04	10	50,65	263,40	165,12	53,81	11	6,28	10,70	8,26	1,41
871-01	8	35,62	406,36	214,32	142,59	11	3,52	9,35	5,92	1,88

Abkürzungen der Tabelle:

N	Anzahl
min	Minimalwert
max	Maximalwert
fer	Ferret
n	nidal
p	perinidal
R	Range (Messbereich)
mean/m	Durchschnitt
std	Standardabweichung
EMBO	AVM wurde embolisiert
PROLI	1: Proliferation nachgewiesen, 0: keine Proliferation nachgewiesen
Prim/Sec 1	1: Primärmanifestation, 2: Sekundärmanifestation
Dichte	Dichte gemessen in Quadratmillimeter
Rez	1: Rezidiv 0: Erstmanifestation
M/w	Männlich/weiblich

Kommentar: Ein Ausreißer findet sich in E 280/90 unter „Range ferret nidal“. Es ist lediglich ein Gefäß im Schnittbild getroffen, bei dem es sich potentiell um einen „Feeder“ handelt. Der Wert wurde im Datensatz belassen.