

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie

Direktor: Prof. Dr. med. Manfred Westphal

Risikofaktoren für intrazerebrale Blutungen bei Kindern mit arteriovenösen Malformationen

Dissertation

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

vorgelegt von:

Niklas Antonio Franz von Spreckelsen
geboren in Henstedt-Ulzburg

Hamburg 2016

(wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 17.11.2016**

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

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. med. Jan Regelsberger

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. med. Sven Eicker

Inhaltsverzeichnis:

1. Originalartikel	S. 5
2. Einleitung	S. 18
3. Arteriovenöse Malformationen bei pädiatrischen Patienten	S. 19
<u>3.1. Epidemiologie</u>	
<u>3.2. Ätiologie</u>	
<u>3.3. Morphologische Eigenschaften</u>	
<u>3.4. Diagnose und klinische Symptomatik</u>	
<u>3.5. Therapie</u>	
<u>3.5.1. Mikrochirurgische Therapie</u>	
<u>3.5.2. Endovaskuläre Therapie</u>	
<u>3.5.3. Radiochirurgische Therapie</u>	
4. Studie	S. 29
<u>4.1. Material und Methoden</u>	
<u>4.1.1. Patienten</u>	
<u>4.1.2. Erhobene Daten</u>	
<u>4.1.3. Behandlung</u>	
<u>4.2. Statistik</u>	
<u>4.3. Risikofaktoren</u>	
<u>4.3.1. Klinische Symptomatik</u>	
<u>4.3.2. Blutung</u>	
<u>4.3.3 AVM Größe und Eigenschaften</u>	
<u>4.3.4 Lage der AVM</u>	
<u>4.3.5 AVM assoziierte Aneurysmata</u>	
<u>4.3.6 Feeder und Territorien</u>	
<u>4.3.7 Eigenschaften der venösen Drainage</u>	
<u>4.3.8 Multivariate Analyse der Risikofaktoren</u>	
<u>4.3.9. Zusammenfassung der angioarchitektonischen Risikofaktoren</u>	
<u>4.4 Therapie und klinischer Verlauf</u>	
<u>4.4.1 Durchgeführte Therapien</u>	
<u>4.4.2 klinischer Verlauf</u>	
<u>4.4.3. Faktoren für einen guten klinischen Verlauf</u>	
<u>4.5. Diskussion</u>	

5. Zusammenfassung	S. 50
6. Abkürzungsverzeichnis	S. 52
7. Literaturverzeichnis	S. 53
8. Erklärung des Eigenanteils an der Publikation	S. 58
9. Danksagung	S. 59
10. Lebenslauf	S. 60
11. Eidesstattliche Erklärung	S. 61

1. Originalartikel:

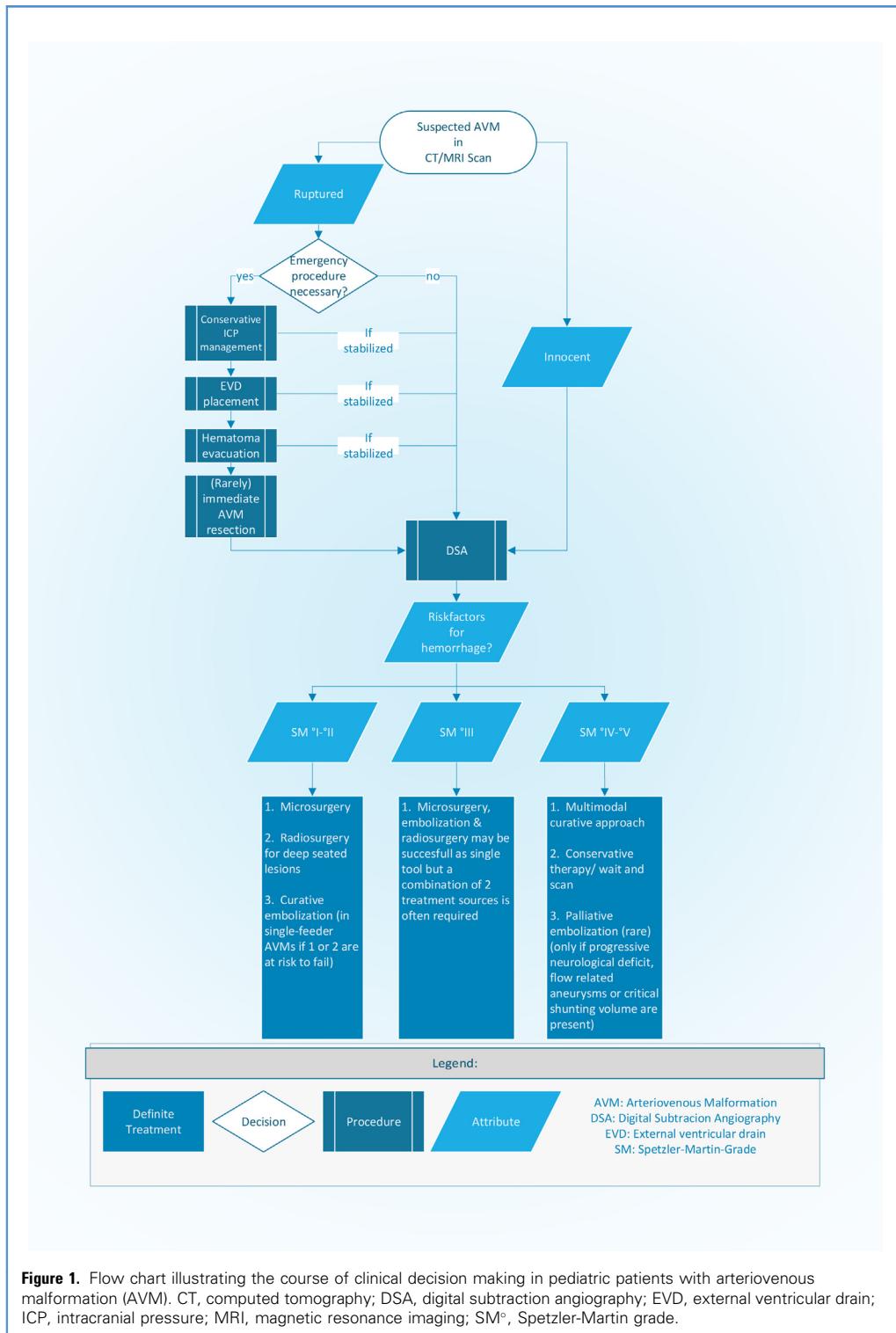


Figure 1. Flow chart illustrating the course of clinical decision making in pediatric patients with arteriovenous malformation (AVM). CT, computed tomography; DSA, digital subtraction angiography; EVD, external ventricular drain; ICP, intracranial pressure; MRI, magnetic resonance imaging; SM^o, Spetzler-Martin grade.

AVM-Associated Aneurysms

AVM-associated aneurysms were angiographically divided into proximal, flow-related aneurysms and intranidal aneurysms, not attempting to distinguish between arterial or venous lesions. Overall, 23.9% ($n = 11$) of pediatric patients presented with AVM-

associated aneurysms. Thirteen percent ($n = 6$) were located intranidally and 10.9% ($n = 5$) were proximal feeding artery aneurysms. Univariate analysis did not show any significant association between AVM-associated aneurysms and the rate of hemorrhage ($P = 1$; OR, 0.806; CI, 0.161–4.564).

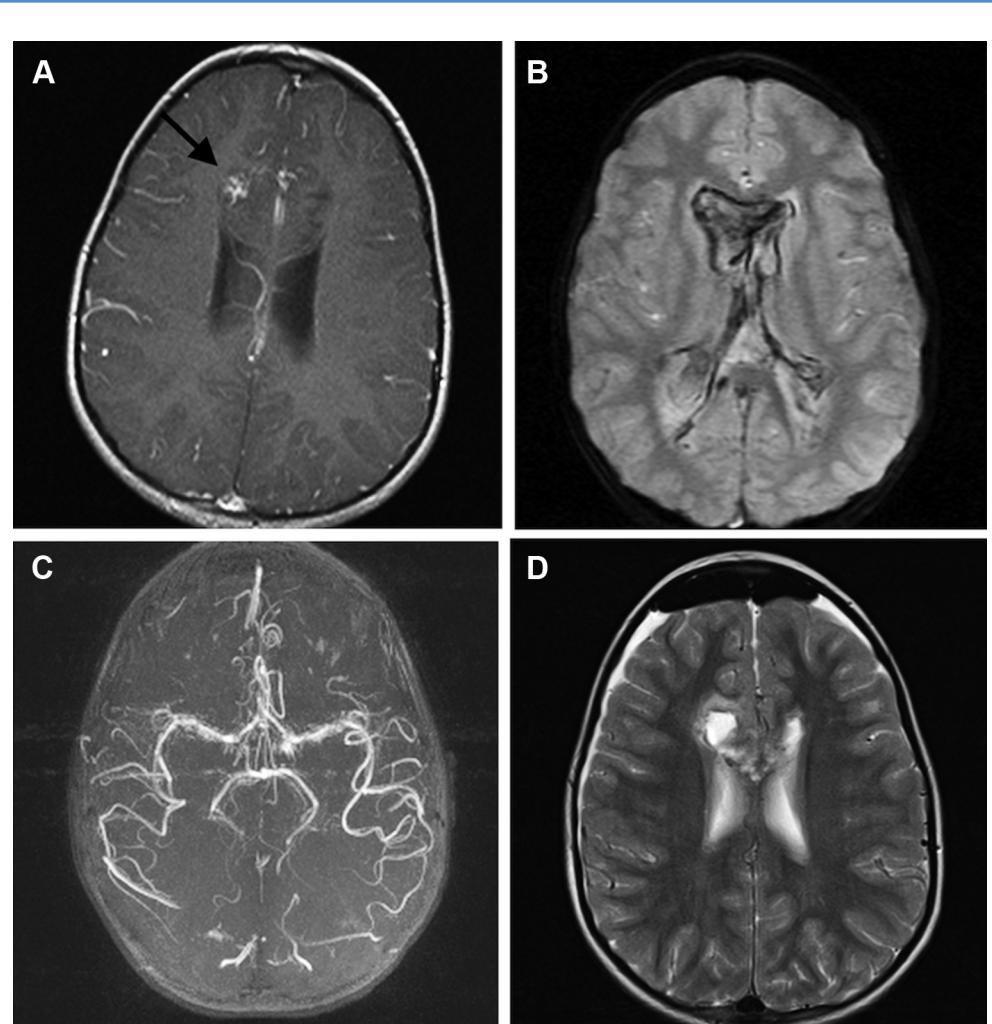


Figure 3. (A) Preoperative T1-weighted contrast magnetic resonance scan of a 6-year-old male showing a small right frontal Spetzler-Martin grade I arteriovenous malformation adjacent to the right ventricle with signs of intraventricular hemorrhage in susceptibility weighted imaging sequences (B); (C) Postoperative magnetic resonance angiography and T2 imaging (D) of the same patient depicting the right frontal resection cavity after a transcortical approach.

shunting and minimize the risk for recurrent hemorrhage. These were all children who presented with deep-seated, high-grade AVMs (involving internal capsule, thalamus, or wide parts of 1 hemisphere), in whom a microsurgical approach was not possible.

One patient (2.2%) was treated by radiosurgery at a different institution (12-year-old male patient, AVM SM grade 3 located in the basal ganglia, with a total nidus dose of 19 Gy) and 6 children (13%) with hemispheric or nontreatable AVM were observed by a wait and scan strategy.

In these 6 patients, the procedural risk for permanent neurologic deficits from aggressive treatment outweighed the probability of a successful, complete elimination of the lesion (eg, combinations of high-grade AVMs, diffuse nidus, deep-located lesions/thalamic or brain stem).

Overall, mean time until treatment was 13 weeks (standard error, 21 weeks) after clinical stabilization and resorption of the

hematoma (Figure 7) for the entire cohort. For ruptured AVMs, mean time until treatment shortens to 11 days, with 6 patients being treated within 1 week after AVM rupture.

Treatment Results

Twenty children were treated by microsurgical resection alone (43.5%). Postoperative angiography after 3–6 months showed complete AVM extirpation in 19 patients (95%). However, 19-year-old female patient had an initially clean postoperative angiogram. Follow-up after 3 months (which is frequently performed for young females) revealed a small newly formed SM grade II AVM (see Discussion section), which was then removed successfully.

Fifteen patients (32.6%) were treated by a combination of embolization and microsurgical resection in a single session. In 14 of these 15 children (93.3%), the AVM was completely removed on the initial approach. In 1 patient (6.7%) operated on before the

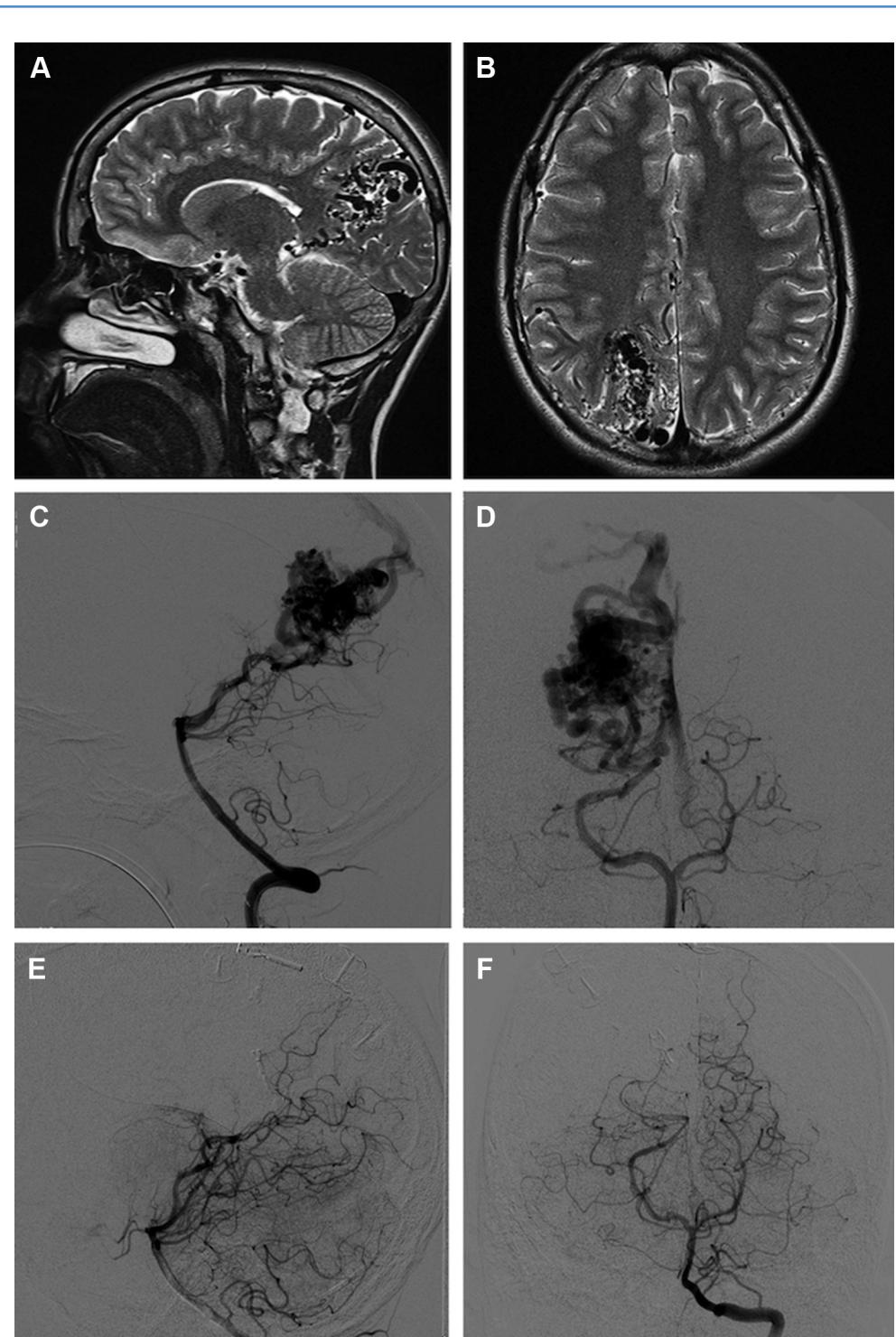


Figure 4. (A, B) Preoperative T2-weighted turbo spin echo magnetic resonance imaging scans of a 16-year-old male presenting with a large posterior Spetzler-Martin grade 4 arteriovenous malformation; (C, D) Preoperative digital subtraction angiography of the left vertebral artery in frontal and sagittal projections. (E, F) Postoperative digital subtraction angiography 13 days after preoperative embolization and microsurgical removal of the lesion.

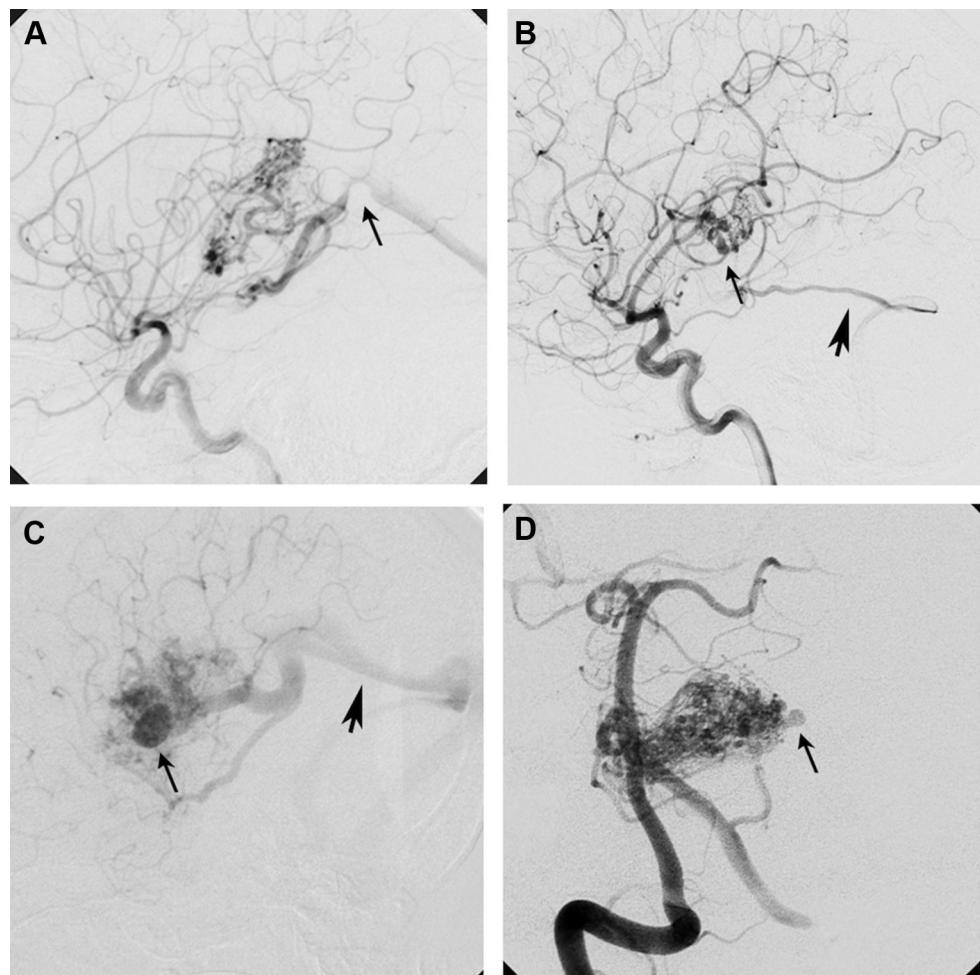


Figure 5. Digital subtraction angiography of arteriovenous malformations illustrating angioarchitectural features with (A) showing a venous stenosis in the sinus rectus (arrow); (B) showing deep venous drainage (*bold arrowhead*) via the basal vein of Rosenthal; the *thin arrow* indicates an intranidal aneurysm; (C) *Bold arrow* showing deep venous drainage via the vein of Galen; the *thin arrow* points towards a venous pouch; (D) Flow-associated aneurysm in an infratentorial Spetzler-Martin grade II arteriovenous malformation.

Massachusetts, USA). No residual AVM was found on follow-up angiography and the patient presented with a good status on follow-up (mRS 1).

In patients treated by palliative embolization, the clinical course after the hemorrhagic event of all 3 patients was less favorable, with an mRS of 3, 4, and 5, respectively. Two of the 3 patients presented initially with a massive ICH, and 1 patient with a holohemispheric AVM remained in a vegetative state (mRS 5) associated with underlying Wyburn-Mason syndrome.

One patient with a ruptured micro-AVM located in the basal ganglia was treated radiosurgically. A complete obliteration of the AVM was shown 2 years after treatment. The patient presented with an mRS of 2 on follow-up after being discharged with an mRS of 4 3 years earlier.

Six patients were not causally treated and observed because of anatomic features of the AVM and the associated high risks

of treatment (see *Discussion* section). During a follow-up period of 17.4 years (mean, 10.3 years; range, 3.7–17.4 years), none of these 6 AVMs ruptured again and persisting neurologic deficits were to the result of brain injury caused by the initial AVM rupture (*Figure 9*).

Of our patients with a good outcome (mRS 0 or 1), 63.3% ($n = 19$) were initially admitted with an intracerebral bleeding. On univariate analysis, the incidence of hemorrhage was not associated with the risk of an unfavorable outcome ($P = 0.738$; OR, 1.45; 95% CI, 0.37–5.74).

Not surprisingly, initial GCS on admission was identified as the major factor significantly influencing long-term outcome. Comparing patients with severe brain injury on admission (GCS 3–8) with those patients without (GCS 9–15), patients with low GCS scores presented significantly more often ($P < 0.05$; OR, 0.148; 95% CI, 0.03–0.73) with an mRS of 2 or worse on follow-up. Mean GCS on admission for those children presenting in a good clinical

2. Einleitung

Zerebrale arteriovenöse Malformationen (AVM) im Kindesalter sind mit einer Inzidenz von 0,4-1/100.000 selten und bleiben häufig asymptomatisch. (Millar et al., 1994, Humphreys et al., 1996, Menovsky and Van Overbeeke, 1997, Skjøth-Rasmussen et al., 2012). Dennoch sind AVM für ca. 39% aller kindlichen Hirnblutungen verantwortlich und stellen die häufigste Ursache für pädiatrische hämorrhagische Schlaganfälle dar, so dass auch bei inzidentellen Befunden eine Behandlung in der Regel empfohlen wird (GOLD et al., 1973, Locksley, 1966, Jordan and Hillis, 2007). Prinzipiell stehen verschiedene Behandlungsoptionen für kindliche Hirngefäßmissbildungen zur Verfügung: Die mikrochirurgische Resektion, die endovaskuläre Embolisation oder auch die Kombination der beiden Erstgenannten sowie die Bestrahlung der AVM. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung gibt es für AVM im Kindesalter nur wenig valide Daten (Gross et al., 2015, Ellis et al., 2013, Darsaut et al., 2011), aus denen sich eine allgemeine Therapieempfehlung ableiten ließe und so bleibt bis heute jede Therapie eine individuelle Abwägung von Nutzen und Risiko. Ziel der vorliegenden Studie war es, potentielle Risikofaktoren für eine AVM-Ruptur sowie prädiktive Faktoren für das Therapieergebnis auf der Grundlage von neuroradiologischen und klinischen Daten herauszuarbeiten.

3. Arteriovenöse Malformationen bei pädiatrischen Patienten

3.1. Epidemiologie

Die Inzidenz und Prävalenz von AVM in der Gesamtbevölkerung ist nicht genau bekannt. Lange Zeit wurde bei Erwachsenen aufgrund von Autopsiestudien von einer Prävalenz zwischen 0,1 und 0,5% ausgegangen (Ogilvy et al., 2001, Michelsen, 1978). Laut Berman et al. sowie Garza-Mercado et al. ist allerdings eine Prävalenz von 0,01-0,02% wahrscheinlicher (Berman et al., 2000, Garza-Mercado et al., 1987). Die Inzidenz von pädiatrischen AVM liegt bei ca. 0,4-1/100.000 (Menovsky and Van Overbeeke, 1997, Skjøth-Rasmussen et al., 2012).

3.2 Ätiologie

Die Ätiologie der AVM ist nicht abschließend geklärt und Entstehungstheorien bleiben weitestgehend spekulativ. Eine embryogene Fehlanlage und eine pathologische Entwicklung der Gefäßstrukturen wird als eine mögliche Ursache angeführt (Niazi et al., 2010, Potter et al., 2009). Führende Theorien gehen derzeit von einem Zusammenspiel aus genetischer Prädisposition und fehlerhaften Zell-Reparaturmechanismen aus. Überexpression des Vascular-Endothelial-Growth-Factors (VEGF) und Fehler in der Transforming-Growth-Factor- β (TGF- β) Signalkaskade könnten so sowohl für die initiale Entstehung, als auch für späteres Wachstum/Veränderungen der Läsionen verantwortlich sein (Kim et al., 2011, Corti et al., 2011, Richter and Friedman, 2012).

3.3. Morphologische Eigenschaften

AVM sind Gefäßmissbildungen, in denen das üblicherweise bestehende Kapillarbett zwischen arteriellem und venösem System nicht ausgebildet ist. Das Blut fließt so direkt von den oft dilatierten Arterien in dysplastisch veränderte Venen. Diese Gefäßkonvolute im Übergangsbereich bilden den Nidus, welcher von ein oder mehreren Feederarterien gespeist wird. Auch der Abfluss des Blutes kann von einer oder mehreren Venen in die umliegenden oberflächlichen Sinus und/oder tiefe Hirnvenen geschehen. (Abbildung I)

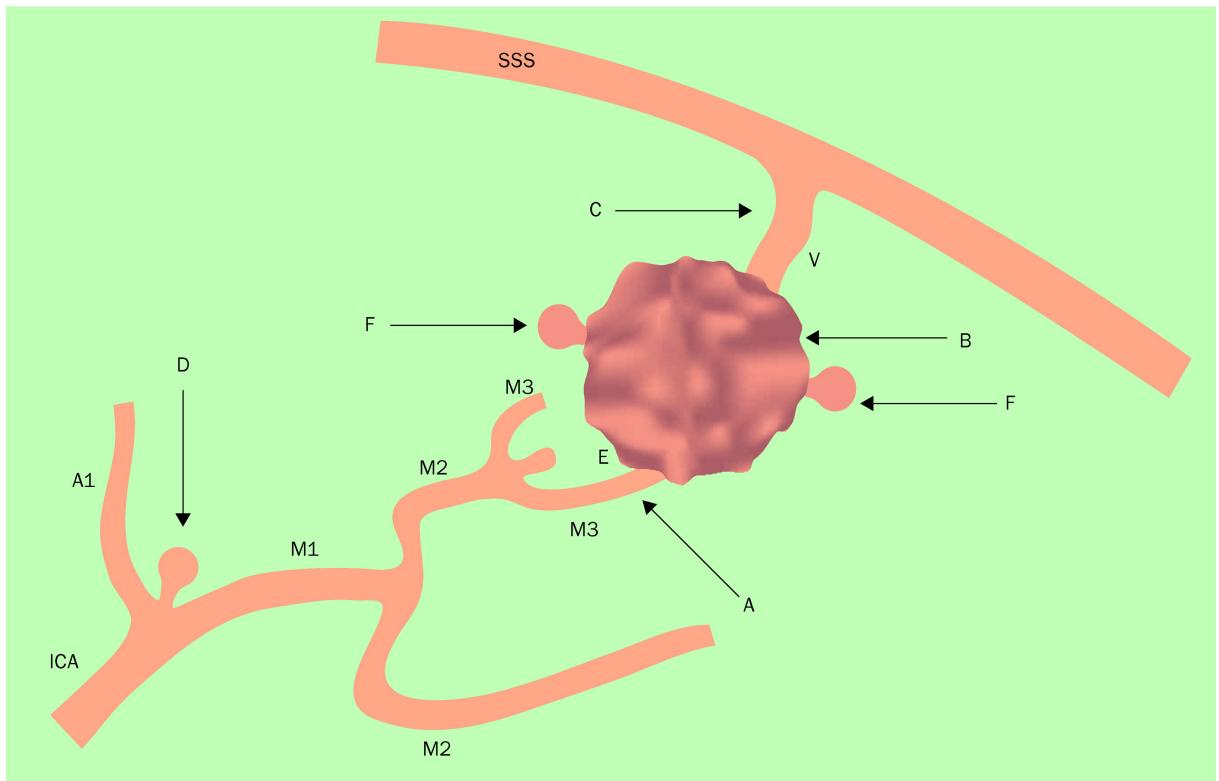


Abbildung I: Schematische Darstellung der wichtigsten Eigenschaften einer arteriovenösen Malformation von Fleetwood et al. (Fleetwood and Steinberg, 2002)

Über den oder die Feeder (A) gelangt das Blut in den sich als Gefäßkonvolut darstellenden Nidus von wo aus die AVM ohne dazwischengeschaltetes Kapillarbett über die abführende Vene(n) (V) oder Sinus (SSS) drainiert wird. Die Feeder (A) sowie drainierende Venen (V) können stenosiert oder dilatiert sein, Aneurysmata können flussassoziiert (D) oder intranidal (F) ausgebildet sein.

Abkürzungen: A1 = Arteria cerebri anterior; ICA = Arteria carotis interna; M1 = erster Abschnitt der Arteria cerebri media; M2 = zweiter Abschnitt der Arteria cerebri media; M3= dritter Abschnitt der Arteria cerebri media

Um bei der sehr oft komplexen und individuellen Angioarchitektur der AVM ein postoperativ zu erwartendes Ergebnis vorherzusagen hat sich das Spetzler-Martin-Grading (SM-Grading) bewährt (Spetzler and Martin, 1986). Hier werden für Nidusgröße, Eigenschaft der venösen Drainage sowie Eloquenz der betroffenen Hirnregion Punkte vergeben. Je höher die Punktzahl, desto höher das OP-Risiko bzw. das postoperativ zu erwartende neurologische Defizit.

Spetzler-Martin-Skala					
<u>AVM-Größe</u>		<u>AVM-Lokalisation</u>		<u>Venöse Drainage</u>	
<3cm	1 Punkt	Nicht eloquente Hirnregion	0 Punkte	Nur oberflächlich	0 Punkte
3-6cm	2 Punkte	Eloquente Hirnregion	1 Punkt	Innere Hirnvenen beteiligt	1 Punkt
>6cm	3 Punkte				

Tabelle 1: Spetzler-Martin-Skala (1-5 Punkte)

Somit dient das SM-Grading oft als erste, grobe Orientierung, ob eine operative Therapie als risikoreich zu erachten ist. Einige morphologische Eigenschaften wurden in mehreren Studien als Risikofaktoren für eine AVM-Ruptur ausgemacht, wobei durchaus auch widersprüchliche Ergebnisse veröffentlicht wurden.

Für erwachsene AVM Patienten konnten folgende Risikofaktoren identifiziert werden (Thompson et al., 1998, Lv et al., 2011, da Costa et al., 2009, Hernesniemi et al., 2008):

- exklusiv tiefe venöse Drainage
- AVM assoziierte Aneurysmen
- Venöse Dilatation
- Venöse Stenose
- Nidusgröße < 3cm

Für kindliche AVM sind es (Ellis et al., 2013, Guidetti and Delitala, 1980, Itoyama et al., 1989, Khaw et al., 2004):

- infratentorielle Lage
- exklusiv tiefe venöse Drainagen
- Nidusgröße < 3cm

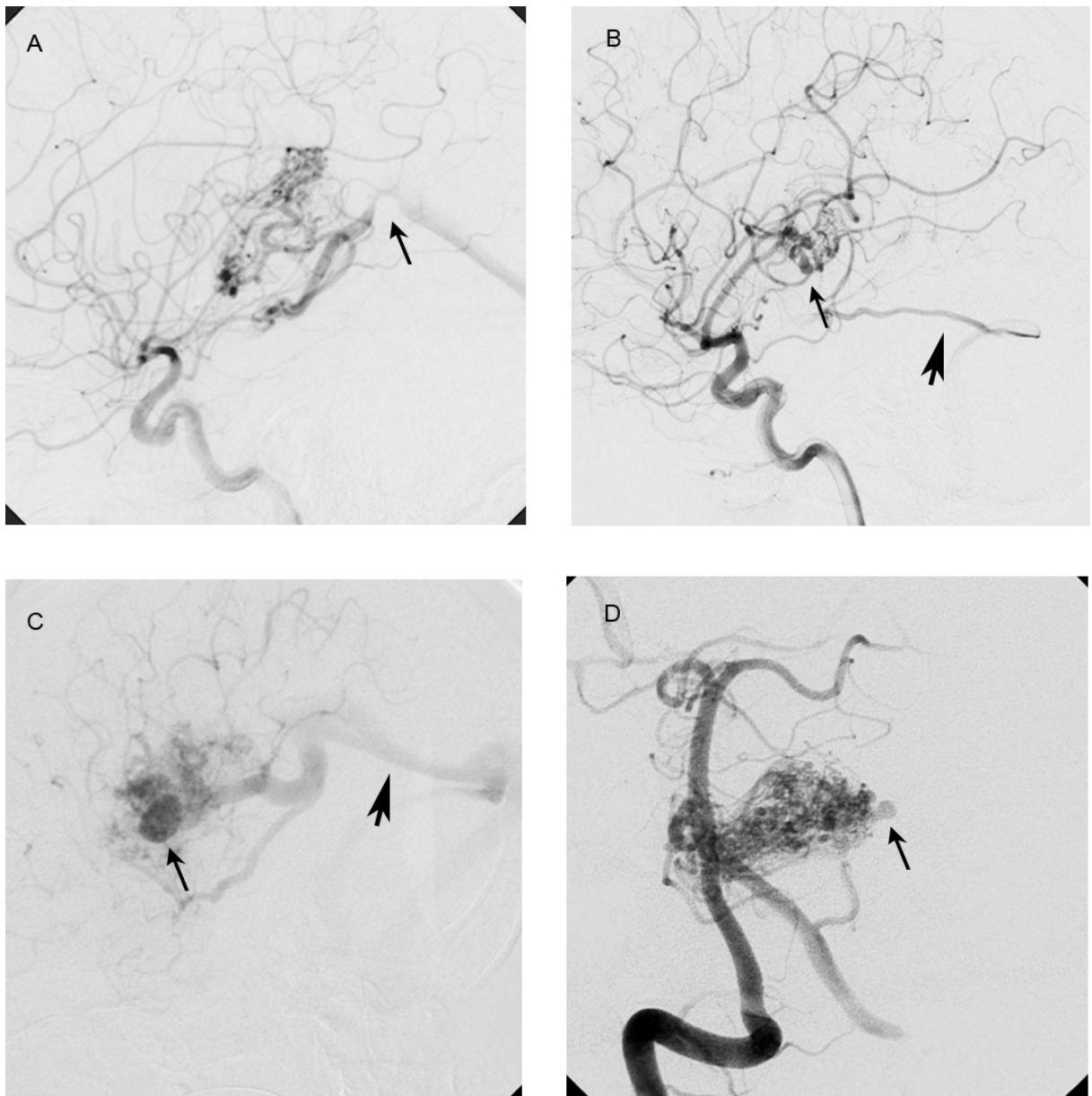


Abbildung II: Darstellung einiger morphologischer Eigenschaften von AVMs in der digitalen Subtraktionsangiographie (DSA)

- A) Venöse Stenose am Sinus rectus (Pfeil).
- B) Oberflächliche venöse Drainage über die Vena labbé (großer Pfeil); intranidales Aneurysma (dünner Pfeil).
- C) tiefe venöse Drainage über die Vena galeni (großer Pfeil) mit deutlicher Erweiterung und venösem Aneurysma (dünner Pfeil).
- D) Flussassoziiertes Aneurysma einer infratentoriellen AVM SM°II (Pfeil).

3.4. Diagnose und klinische Symptomatik

Die initiale Diagnostik einer AVM erfolgt über eine kraniale Computertomographie (CCT). Hier erfolgt der Ausschluss bzw. Darstellung einer Hirnblutung in der Akutsituation. Eine Magnetresonanztomographie (MRT) dient zur 3D-Darstellung der Gefäßpathologie und gleichzeitiger Vermeidung einer Röntgenstrahlenexposition. Mit Kontrastmittel lassen sich sowohl mit der CT- als auch insbesondere mit der MR-Angiographie die Gefäße der Läsion, die Größe wie auch die Struktur des Angioms gut darstellen. Zur Charakterisierung der Angioarchitektur sind MRT-Aufnahmen in T1-gewichteten, kontrastmittelgestützten Sequenzen sowie native T2- wie auch spezielle time-of-flight Sequenzen sehr richtungsweisend (Kucharczyk et al., 1985, Huston 3rd et al., 1991). Weiter lassen sich in MR-Angiographien bereits AVM-Charakteristiken wie die Nidusstruktur oder Feedereigenschaften erkennen. Diese nichtinvasiven Methoden bieten jedoch keine ausreichende Genauigkeit in der Darstellung einer AVM, so dass abhängig von der klinischen Situation des Patienten sowohl für die Diagnosesicherung als auch für die Therapieplanung die digitale Subtraktionsangiographie (DSA) der Goldstandard ist (Ogilvy et al., 2001). Hier können dann nicht nur die Größe, sondern auch die

- Anzahl und Eigenschaften intranidaler und flussassozierter Aneurysmen
- Anzahl und Eigenschaften der zuführenden Arterien (Feeder)
- Anzahl und Eigenschaften der drainierenden Venen

abgebildet werden.

Klinisch auffällig werden AVMs bei Erwachsenen in ca. 50% mit Blutungen und in 25-67% mit Krampfanfällen (Humphreys et al., 1996). Bei pädiatrischen Patienten sind bis zu 80% der Patienten mit einer Hirnblutung symptomatisch (Humphreys et al., 1996) und nur 14-18% mit Krampfanfällen (Leblanc et al., 1983, Gerosa et al., 1981). Weitere Symptome wie fokale neurologische Ausfälle oder Kopfschmerzen die bei Erwachsenen noch 5-15% ausmachen (Humphreys et al., 1996) sind bei Kindern seltener.

Das jährliche Blutungsrisiko einer AVM wird bei Erwachsenen auf ca. 2-3% geschätzt (Garza-Mercado et al., 1987, Hernesniemi et al., 2008). Bei Kindern muss von einem wesentlich höheren kumulativen Lebenszeitrisiko für eine Blutung ausgegangen werden. Nach Kreienbrock wird das Blutungsrisiko wie folgt

berechnet: Geht man von einer Inzidenzrate (i) für eine Blutung von 2% pro Jahr aus, und setzt den Beobachtungszeitraum (Δt) auf 50 Jahre an, so errechnet sich eine kumulative Inzidenzrate (KI) bzw. ein kumulatives Blutungsrisiko von 63% ($KI = 1 - e^{-(i * \Delta t)}$; $KI = 1 - e^{-(0,02 * 50)} = 63\%$ (Kreienbrock et al., 2012)). Hernesniemi et al. konnten zeigen, dass in den ersten 5 Jahren nach Diagnosestellung bzw. nach einer ersten Blutung eine bis zu 6-fache Erhöhung des Blutungsrisiko zu sehen ist (Hernesniemi et al., 2008). Erhöht man demzufolge das jährliche Blutungsrisiko auf $i = 3\%$ für den gleichen Zeitraum von 50 Jahren, was vor allem für bereits geblutete AVM von einigen Autoren als durchaus realistisch angesehen wird, steigt das kumulative Blutungsrisiko auf 77,7% (Niazi et al., 2010, Hernesniemi et al., 2008).

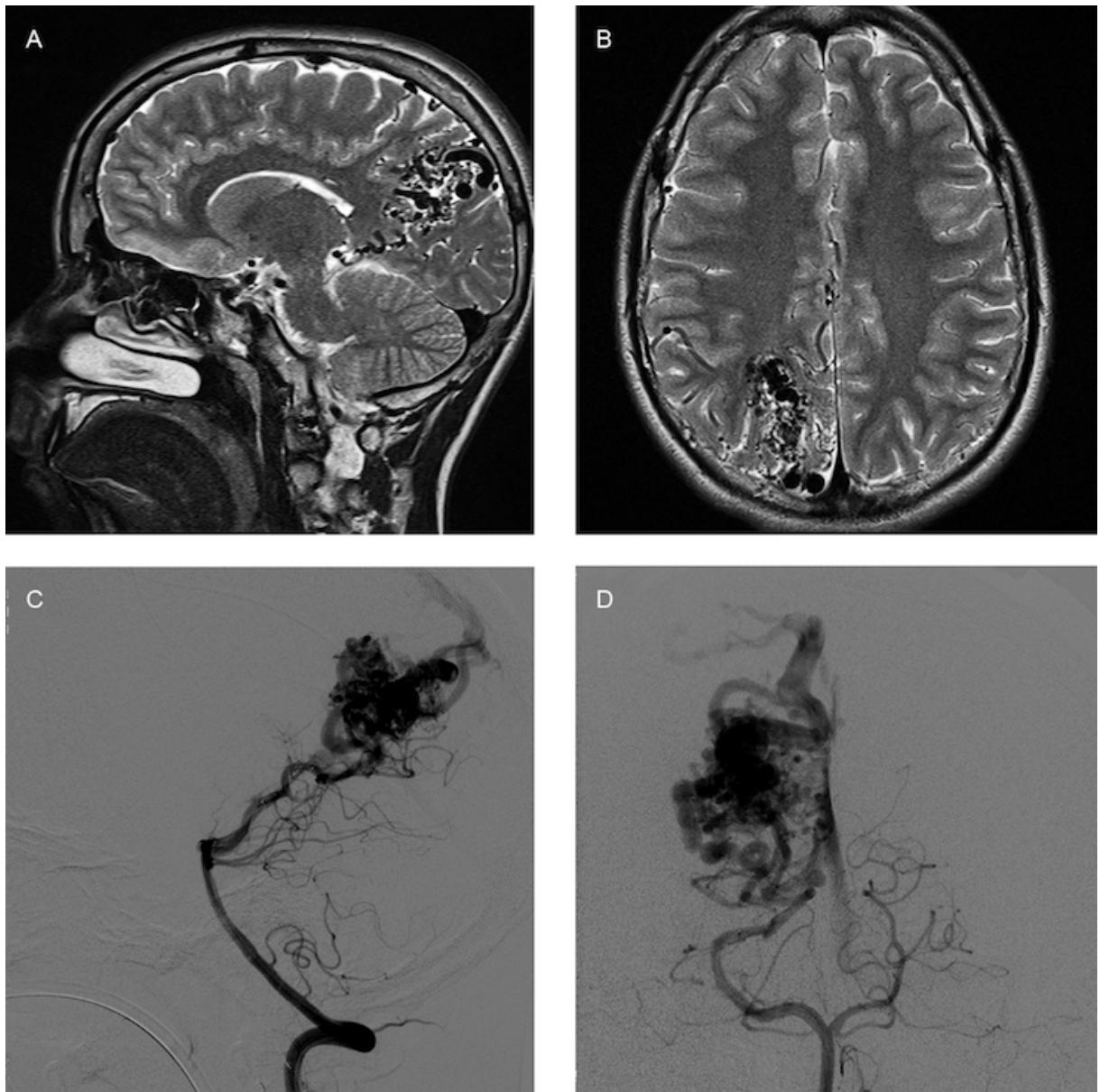


Abbildung III: A/B Zeigen eine präoperative T2 gewichtete MRT Sequenz eines 16-Jahre alten Jungen mit einer AVM SM° 4; C/D zeigen die gleiche AVM dargestellt mittels DSA über die rechte Arteria vertebralis in sagittaler (C) und koronarer a.p. (D) Projektion

Abkürzungen: a.p. = anterior-posterior;

3.5. Therapie

Die Behandlungsstrategie für zerebrale AVM ist primär abhängig von der Größe, Lokalisation, Anzahl und Eigenschaften der Feeder bzw. der venösen Drainage, assoziierten Aneurysmen und der klinischen Situation des Patienten. Neben der konservativen Therapie, die eine medikamentöse Einstellung eines Bluthochdruckes, Therapie von weiteren vaskulären Risikofaktoren wie z.B. eines Diabetes mellitus vorsieht gibt es drei verschiedene invasive Behandlungsmöglichkeiten die sich in Ansatz und Zielsetzung grundlegend unterscheiden.

3.5.1. Mikrochirurgische Resektion

Ziel der Operation ist eine vollständige Entfernung der AVM und so mit dem Zeitpunkt der Operation die sichere Vermeidung zukünftiger Blutungen. Gleichzeitig kann bei bereits stattgehabter Blutung das Hämatom entlastet werden. (Niazi et al., 2010) Die Risiken des operativen Eingriffs hängen von der Lage der AVM, der Größe und der Hämodynamik ab. Oberflächliche Läsionen in nicht eloquenter Lage können ohne neue postoperative neurologische Defizite entfernt werden.(Kiris et al., 2005, Spetzler and Martin, 1986) Zum Teil ist dieses auch bei AVM in eloquenter oder tiefer Lage möglich (Humphreys et al., 1996). Die mikrochirurgische Resektion stellt vor allem für AVM mit SM-Grad I-II und auch teilweise für SM-Grad III die Methode der Wahl dar. Diese Läsionen sind in der Regel mikrochirurgisch gut zu erreichen und vollständige Resektionen werden in 80-90% dieser Patienten erreicht (Hoh et al., 2000, Ogilvy et al., 2001, Di Rocco et al., 2000, Gerosa et al., 1981).

3.5.2. Endovaskuläre Therapie

Die endovaskuläre Therapie hat sich in den letzten Jahren stark weiterentwickelt. Die endovaskuläre Embolisation von AVM wird als supportive Maßnahme vor einer operativen, mikrochirurgischen Entfernung durchgeführt. Über einen Katheter werden embolisierende Substanzen direkt in die zuführenden, arteriellen Gefäße eingebracht und so versucht, AVM-versorgende Gefäße zu verschließen. Als

embolisierende Substanzen werde speziell für diese Anwendung entwickelte, flüssige Klebstoffe genutzt, welche unmittelbar nach der Injektion polymerisieren und so das Gefäß verschließen. Beispiele hierfür sind n-butyl cyanoacrylat (n-BCA) oder Onyx®. Ziel ist hierbei meist die Verringerung des Blutflusses (Bristol et al., 2006), oder chirurgisch schwer zugängliche Gefäße frühzeitig zu unterbinden um die anschließende neurochirurgische Resektion mit möglichst geringem Blutungsrisiko durchführen zu können (Niazi et al., 2010). Eine alleinige Embolisation einer AVM führt nur in seltenen Fällen (12 - 21%) und vor allem bei kleinen AVM zur gänzlichen Obliteration der Läsion (Soltanolkotabi et al., 2013, Zheng et al., 2014, Frizzel and Fisher III, 1995). Bei großen AVM kann in speziellen Fällen durch einen palliativen Ansatz über die Verringerung des Blutflusses die Reduktion von Symptomen wie Krampfanfällen oder Kopfschmerzen erreicht werden (Frizzel and Fisher III, 1995, Wikholm et al., 1996). Sofern eine AVM nicht vollständig verschlossen wird, ist die Blutungsgefahr jedoch fortbestehend und wird durch diese Maßnahmen nicht verringert (Niazi et al., 2010). Im Gegenteil gibt es Hinweise dafür, dass es bei einer Teilembolisation im Rahmen der Umverteilung der Hämodynamik zu einem gesteigerten Gefäßumbau und hiermit einhergehend zu einem erhöhten Blutungsrisiko kommen kann (Kwon et al., 2000, Vinuela et al., 1986, Reig et al., 2010), so dass der endovaskuläre Teilverschluss einer AVM ohne anschließende Resektion oder Bestrahlung sehr kritisch betrachtet werden sollte.

3.5.3. Radiochirurgische Therapie

Die radiochirurgische Therapie stellt vor allem bei tiefliegenden kleinen AVM eine Alternative zu den oben genannten Methoden dar. Durch eine präzise Bestrahlung können unerwünschte Nebenwirkungen besonders in neurochirurgisch schwer zugänglichen Regionen minimiert werden und AVM durch Sklerosierungen der Gefäße verschlossen werden (Levy et al., 2000). Über einen Zeitraum von 3-5 Jahren nach der Bestrahlung konnten Obliterationsraten von bis zu 83% nachgewiesen werden (Niazi et al., 2010, Tamura et al., 2012, Smyth et al., 2002). Gerade bei AVM mit geringem Volumen ist ein vollständiger Verschluss möglich, mit zunehmender Größe jedoch immer unwahrscheinlicher (75% bei SM°1 vs. 37% bei SM° 4) (Pollock et al., 1998, Levy et al., 2000, Robert M. Starke et al., 2013). Der Nachteil der radiochirurgischen Therapie besteht darin, dass der

Obliterationsprozess mehrere Jahre in Anspruch nimmt, und damit das jährliche Blutungsrisiko weiterhin bis zum vollständigem Verschluss der Gefäße fortbesteht, eine unmittelbare Beseitigung der Blutungsgefahr also nicht erreicht werden kann. Über Langzeitfolgen der Bestrahlung liegen bisher nur wenige Studien vor. Es liegen jedoch sichere Hinweise vor, dass bereits Strahlungsdosen ab 12 Gy in Zusammenhang mit Hirngewebsschädigungen zu sehen sind und neurologische Ausfallserscheinungen verursachen können (Friedman et al., 2003). Die aktuellen Behandlungsdosen variieren und betragen nach Angaben der Literatur zwischen 14-30 Gy (Niazi et al., 2010). Auch die Induktion von Tumoren durch die Bestrahlung ist nicht abschließend geklärt (McIver and Pollock, 2004), so dass die radiochirurgische Therapie gerade im Kindesalter nicht als erste Option in Betracht gezogen werden kann.

4. Studie

4.1. Material und Methoden

4.1.1. Patienten

Im Rahmen einer retrospektiven Studie wurden alle Akten der im Zeitraum von 1992-2015 am UKE behandelten pädiatrischen AVM Patienten untersucht. Eingeschlossen wurden Kinder und Jugendliche, die bei Erstvorstellung jünger als 18 Jahre waren. Patienten mit Kavernomen, arteriovenösen Fisteln, sowie Vena-Galeni-Malformationen wurden ausgeschlossen. Insgesamt wurden 46 Patienten in die Studie aufgenommen. Für 44 dieser Patienten konnte ein follow-up durchgeführt werden. Die Studie wurde mit einem positiven Votum der Ethikkommission (#: PV4342) durchgeführt.

4.1.2 Erhobene Daten

Die sowohl während als auch nach dem klinischen Aufenthalt aufgezeichneten Patientendaten wurden retrospektiv analysiert und es wurden folgende Parameter erhoben:

- Demographische Faktoren: Geburtsdatum, Geschlecht, Alter bei Erstvorstellung sowie Datum der Erstvorstellung.
- Klinische und radiologische Kriterien: Klinische Symptomatik, vorhandene Blutung, die Blutungsart (ICB; IVB; SAB), initiale Glasgow-Coma-Scale (GCS) und Pupillenstatus (isocor; anisocor; dilatiert)
- Morphologische Kriterien der AVM: Die AVMs wurden nach dem Spetzler-Martin-Grading (SM-Grading) (Spetzler and Martin, 1986) eingeteilt. Die Größe wurde als klein (<3cm), mittlere Größe (3-6cm) sowie groß (>6cm) festgelegt. Anhand von neuroradiologischen Befundberichten sowie der Sichtung von präoperativ angefertigtem Bildmaterial (DSA, MRT-Angio) wurden angioarchitektonische Eigenschaften der AVMs erfasst. Hierzu

zählen die Lokalisation der AVM, Nidusgröße, Eigenschaften der venösen Drainage, (eine Dilatation und/oder Verengung der drainierenden Venen), Anzahl und Lokalisation der mit der AVM assoziierten Aneurysmen (flussassoziiert, und/oder intranidal) und die Anzahl der die AVM speisenden Arterien sowie deren territorialen Ursprung. Die Lokalisation wurde als oberflächlich, tief oder infratentoriell klassifiziert. Die Lage der AVM wurde als „oberflächlich“ bezeichnet, wenn die Läsion sich ausschließlich kortikal, subkortikal oder intraparenchymatos darstellte. Als tiefliegend wurden AVMs klassifiziert welche vollständig oder auch nur teilweise in den Basalganglien, dem Thalamus oder dem Corpus Callosum oder dem Hirnstamm lagen. AVMs welche unterhalb des Tentorium cerebelli zu finden waren wurden als infratentoriell eingestuft. Die venöse Drainage wurde in oberflächlich und tief eingeteilt und die Anzahl der Venen erfasst. (1; 2; 3 oder mehr). Die AVM-versorgenden Arterien wurden anhand der territorialen Zuordnung der anterioren, mittleren und posterioren zerebralen Arterie oder dem vertebrobasilärem Kreislauf zugeordnet. Auch die Anzahl der Territorien wurde erfasst. (1; 2; 3 oder mehr).

- Therapie: Die durchgeführten Behandlungspläne wurden unterteilt in mikrochirurgische Resektion, präoperative Embolisation mit anschließender mikrochirurgischer Resektion, alleinige kurative Embolisation, palliative Embolisation, Bestrahlung sowie konservative Therapie. Der Therapieerfolg wurde mittels postoperativer und/oder nach 3-6 Monaten durchgeföhrter DSA sichergestellt.
- Nachsorge: Alle konservativ versorgten und behandelten Patienten wurden regelmäßig zur Verlaufskontrolle in der neurochirurgischen Poliklinik vorgestellt. Als klinischer Parameter wurde die „modified Rankin Scale“ (mRS) genutzt. In Anlehnung an Darsaut et al. (Darsaut et al., 2011) wurde ein mRS von 0-1 im Rahmen der statistischen Auswertung als guter Verlauf gewertet. Punkte von 2 oder mehr als ungünstiger Verlauf. War der Akte kein Nachsorgebericht der Poliklinik zu entnehmen, wurde der mRS Therapeuten-unabhängig standardisiert telefonisch erfasst.

Modified Rankin Scale	
mRS	Art der Einschränkung
0	Keine Symptome
1	Keine relevante Beeinträchtigung. Kann trotz gewisser Symptome Alltagsaktivitäten verrichten
2	Leichte Beeinträchtigung. Kann sich ohne Hilfe versorgen, ist aber im Alltag eingeschränkt
3	Mittelschwere Beeinträchtigung. Benötigt Hilfe im Alltag, kann aber ohne Hilfe gehen.
4	Höhergradige Beeinträchtigung. Benötigt Hilfe bei der Körperpflege, kann nicht ohne Hilfe gehen
5	Schwere Behinderung. Bettlägerig, inkontinent, benötigt ständige pflegerische Hilfe

Tabelle 2: Modified Rankin Scale (0-5 Punkte) (van Swieten et al., 1988)

4.2. Statistik

Die statistische Analyse wurde mit SPSS (Version 22, IBM Software) durchgeführt. Die statistische Signifikanz wurde für alle Tests auf $p<0,05$ festgelegt. Für die univariate Analyse wurden die Patienten in drei Untergruppen unterteilt. Kleinkinder (0-5 Jahre), Kinder (6-11 Jahre) sowie Jugendliche (12-17 Jahre). Das Ausmaß der neurologischen Schädigung bei Erstvorstellung wurde mittels GCS in Anlehnung an Jaffe et al. (Jaffe et al., 1992) ebenfalls in drei Untergruppen eingeteilt. Dabei entsprach ein GCS von 3-8 einer schweren-, ein GCS von 9-12 einer mittleren-, und ein GCS von 13-15 einer milden bzw. bei 15 nicht vorhandenen neurologischen Schädigung. Deskriptive Statistik wurde genutzt um allgemeine Eigenschaften der Patientenpopulation zu beschreiben. Um Mittelwerte von metrischen Variablen zu vergleichen wurde der students t-Test, für die Analyse von nominal/ordinal skalierten Variablen ein „Likelihood-Ratio-Chi-Quadrat-Test“ durchgeführt, wenn dies angebracht war. Univariate logistische Regressionsanalysen wurden genutzt um potentielle unabhängige Risikofaktoren für Blutungen sowie einen ungünstigen klinischen Verlauf zu identifizieren. Variablen die in früheren Studien bereits mit erhöhter Blutungswahrscheinlichkeit in Verbindung gebracht worden waren, wurden mittels eines multivariaten Regressionsmodell analysiert. Um die Odds Ratios (OR)

und Konfidenzintervalle (CI) zu berechnen, wurde Firth's Methode für exakte logistische Regression genutzt (Ploner et al., 2010).

4.3. Ergebnisse

Es wurden 46 Patienten in die Studie aufgenommen. Davon 24 männliche und 22 weibliche Patienten. Das Alter der Patienten bei Vorstellung variierte zwischen 4 und 17 Jahre wobei der Durchschnitt bei 12,4 Jahren lag. (SE 3,7)

Die klinischen Eigenschaften der Patienten sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Charakteristika der Patienten		
	Anzahl der Patienten (n = 46)	%
Geschlecht		
männlich	24	52.2
weiblich	22	47.8
Alter bei EV		
Altersdurchschnitt in Jahren	12.4	SE 3.7
Klinische Symptomatik bei EV		
Kopfschmerzen	22	47.8
beeinträchtigtes Bewusstsein	14	30.4
Übelkeit	13	28.3
Krampfanfälle	9	19.6
inzidenteller Befund	5	10.9
andere neurol. Symptome	16	34.8
Intrakranielle Blutung bei EV		
nein	15	32.6
ja	31	67.4
Dilatierte Pupillen bei EV		
nein	40	87.0
ja	6	13.0
Neurologischer Status bei EV		
schwer (GCS 3-8)	9	19.6
mittel (GCS 9-12)	3	6.5
leicht/keine (GCS 13-15)	34	73.9

Tabelle 3: Charakteristika der Patienten

Abkürzungen: EV = Erstvorstellung; GCS = Glasgow-Coma-Scale

4.3.1. Klinische Symptomatik

Die vorherrschenden Symptome bei Erstvorstellung (EV) waren Kopfschmerzen (n=22, 47,8%) sowie Übelkeit (n=13, 28,3%) und Krampfanfälle (n=9, 19,6%). 31 der Patienten (67,4%) wiesen bei EV eine intrakranielle Blutung auf. Zur statistischen Analyse wurden die Patienten in die Altersgruppen 0-5, 6-11 und 12-17 Jahre eingeteilt. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Alter und Blutungsereignis ließ sich jedoch nicht zeigen ($p=0,74$, OR: 0,667, CI: 0,124 – 3,003). Der Bewusstseinszustand der Patienten bei EV nach Jaffe et al.(Jaffe et al., 1992) war wie folgt: 34 der Patienten (73,9%) stellten sich mit milder oder keiner neurologischen Schädigung vor, 3 (6,5%) mit einer mittleren und 9 (19,6%) mit einer schweren neurologischen Schädigung (GCS 13-15; 09-12; 03-08).

4.3.2. Blutung

Von den 31 durch AVM-Ruptur symptomatisch gewordenen Patienten boten 93,5% (n=29) eine parenchymatöse intrazerebrale Blutung (ICB). Bei 22,6% (n=7) lag zusätzlich noch eine intraventrikuläre Blutung (IVB) vor. Sämtliche Patienten mit einem Ventrikeleinbruch der Blutung wurden durch sofortige Anlage einer externen Ventrikeldrainage (EVD) behandelt. Bei 4 der Patienten (12,9%) erfolgte eine notfallmäßige Hämatomentlastung wobei die zugrundeliegende AVM nicht behandelt wurde. Diese wurde dann nach weiterer angiographischer Abklärung in einem elektiven Eingriff entfernt. Bei 2 Patienten (6,5%) wurde bereits während der notfallmäßigen Hämatomentlastung die AVM entfernt. In diesen Fällen war bereits eine DSA erfolgt und aufgrund der Raumforderung des Hämatoms eine sofortige neurochirurgische Entlastung indiziert.

4.3.3 AVM Größe und Eigenschaften

Die Nidusgröße war in 65,2% (n=30) der Fälle kleiner als 3cm. 28,3% (n=13) waren zwischen 3 und 6cm groß und nur 6,5% (n=3) waren größer als 6cm. Verglich man AVM <3cm mit denen >3cm konnte in der univariaten Analyse ein erhöhtes Blutungsrisiko festgestellt werden ($p<0,01$; OR: 0,12; 95% CI: 0,023 - 0,583). Abbildung IV zeigt die Verteilung der AVM in Bezug auf ihren SM-Grad und Tabelle 4 fasst die angioarchitektonischen Eigenschaften der AVM zusammen.

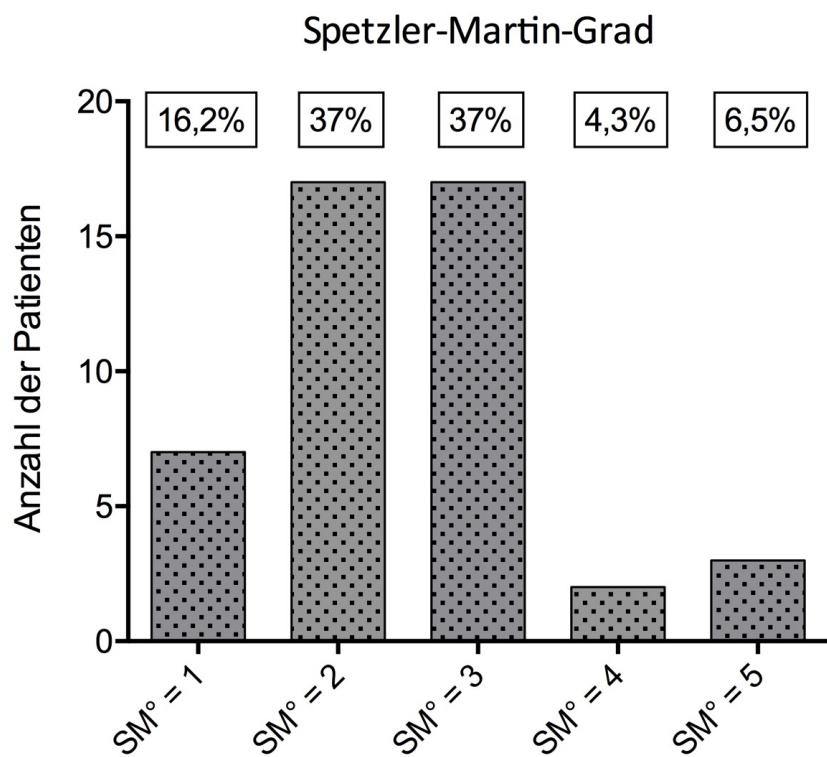


Abbildung IV: Spetzler-Martin-Grad-Verteilung in der Patientenkohorte

Angioarchitektonische Eigenschaften der AVM		
	Anzahl der Patienten (n = 46)	%
SM-Grad		
1	7	15.2
2	17	37.0
3	17	37.0
4	2	4.3
5	3	6.5
AVM Größe		
<3 cm	30	65.2
3-6 cm	13	28.3
>6 cm	3	6.5
Venöse Drainage		
oberflächlich	17	37.8
tief und oberflächlich	15	33.3
tief	13	28.9
venöse Erweiterung	3	6.5
venöse Stenose	3	6.5
AVM Lokalisation		
linke Hemisphäre	21	45.7
rechte Hemisphäre	19	41.3
infratentoriell	4	8.7
beide Hemisphären	2	4.3
oberflächlich	34	73.9
tief	8	17.4
Anzahl der beteiligten Feederterritorien		
1	20	43.5
2	19	41.3
3	7	15.2
Eigenschaften der Aneurysmen		
intranalidal	6	13.0
flussassoziiert	6	13.0
nicht flussassoziiert	2	4.3

Tabelle 4: Angioarchitektonische Eigenschaften der Arteriovenösen Malformation

4.3.4 Lage der AVM

Bei 73,9% (n=34) der Patienten war die AVM oberflächlich gelegen. Bei 17,4% (n=8) waren diese tiefliegend im Bereich der Basalganglien, des Thalamus oder des Balkens und bei 8,7% (n=4) infratentoriell.

Alle Patienten mit infratentoriellen AVM waren mit einer Blutung symptomatisch geworden. Trotzdem war die infratentorielle Lokalisation als Risikofaktor in der univariaten Analyse nicht signifikant. (p=0,288)

4.3.5 AVM assoziierte Aneurysmata

Die AVM assoziierten Aneurysmata wurden unterteilt in proximale (in Beziehung zu den Feedern stehend) und intranidale Aneurysmata. 23,9% der Patienten (n=11) hatten mindestens ein assoziiertes Aneurysma. Bei 13,0% (n=6) fand man ein intrandiales Aneurysma, und in 10,9% (n=5) der Fälle war ein Aneurysma im Bereich der Feeder zu diagnostizieren. In der univariaten Analyse war in unserer Kohorte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Blutungsrisiko und AVM-assozierten Aneurysmata nachzuweisen.

4.3.6 Feeder und Territorien

In 45,7% (n=21) der Fälle wurde die AVM durch 3 oder mehr Feeder gespeist. Bei den anderen 53,3% (n=24) waren dies entweder 1 oder 2 Feeder. Bei einem Patienten konnte die Anzahl der Feeder aufgrund eines ausgeprägten Hämatoms und großem intraparenchymatösem Druck nicht sicher bestimmt werden.

In der univariaten Analyse zeigte sich das Blutungsrisiko für AVM mit 1 oder 2 Feedern im Vergleich zu AVM mit 3 oder mehr Feedern signifikant erhöht ($p<0,05$; OR: 0,190; 95% CI 0,035 – 0,0844).

85% (n=17) der Patienten, deren AVM aus lediglich einem Stromgebiet versorgt wurde, waren blutungssymptomatisch. Mit Zunahme der Feederanzahl zeigte sich eine Abnahme des Blutungsrisikos. So traten bei den von 2 Territorien gespeisten AVM in 68,4% (n=13) AVM-Rupturen auf, bei 3 beteiligten Stromgebieten lediglich

in 14,3% (n=1) der Fälle. Der Zusammenhang zwischen der Anzahl der versorgenden Stromgebiete und dem Blutungsrisiko erwies sich in der univariaten Analyse als signifikant ($p<0,01$; OR für jedes zusätzliche Territorium 0,204).

4.3.7 Eigenschaften der venösen Drainage

AVMs mit exklusiv tiefer, venöser Drainage wiesen in der univariaten Analyse ein signifikant erhöhtes Blutungsrisiko auf ($p<0,01$). Weder eine venöse Stenose ($p=0,99$) noch eine venöse Dilatation ($p=0,95$) waren mit einem signifikant erhöhten Blutungsrisiko assoziiert. Im Vergleich zwischen AVMs mit einer venösen Drainage und AVMs mit zwei und mehr Drainagen konnte in der univariaten Analyse bei singulär drainierten AVM ein signifikant erhöhtes Blutungsrisiko nachgewiesen werden. ($p<0,05$; OR: 0,0167; 95% CI: 0,039 – 0,718)

4.3.8 Multivariate Analyse der Risikofaktoren

In der multivariaten Analyse musste aufgrund der geringen Patientenzahl die Testung auf ausgesuchte Parameter beschränkt werden. Hier konnten die ausschließlich tiefe venöse Drainage (getestet gegen oberflächliche Drainage) ($p<0,01$; OR: 29,74; 95% CI: 2,45 – 4445,34) und eine kleine AVM-Größe (<3cm vs. ≥ 3 cm) ($p<0,01$; OR: 0,12; 95% CI 0,02 – 0,59) als unabhängige Risikofaktoren für eine Blutung bestätigt werden.

4.3.9. Zusammenfassung der angioarchitektonischen Risikofaktoren

Ein Überblick über die blutungsassoziierten AVM-Charakteristika kann der Tabelle 5 entnommen werden. Zusammenfassend lässt sich für unsere Kohorte sagen, dass in der univariaten Analyse folgende Faktoren ein erhöhtes Blutungsrisiko aufwiesen:

- AVM-Größe: AVM mit einer Größe <3cm rupturierten signifikant häufiger als größere. ($p<0,01$; OR: 0,12; 95% CI: 0,023 -0,583)
- Anzahl der Feeder: AVM mit 1 oder 2 Feeder bluteten signifikant häufiger als AVM mit mehr als 2 Feedern. ($p<0,05$; OR: 0,190; 95% CI: 0,035 – 0,0844)
- Venöse Drainage: War eine AVM ausschließlich über tiefe Venen drainiert hatte diese ein signifikant erhöhtes Blutungsrisiko. ($p<0,01$, OR: 29.74, 95% CI: 2.45 - 4445.34)
- Anzahl der drainierenden Venen: Eine geringe Anzahl von drainierenden Venen wurde ebenfalls als risikosteigernd ausgemacht. ($p<0,05$, OR: 0.167, 95% CI: 0.39 – 0.718)

Darüber hinaus konnten in der multivariaten Analyse folgende Risikofaktoren bestätigt werden:

- tiefe venöse Drainage ($p<0,01$; OR: 29,74; 95% CI: 2,45 – 4445,34)
- kleine AVM-Größe ($p<0,01$; OR: 0,12; 95% CI 0,02 – 0,59)

Blutungsassoziierte AVM-Charakteristika			
	nicht rupturiert	rupturiert	p-Wert
Alter bei EV			.74
<=11 Jahre	4	11	
>11 Jahre	11	20	
AVM-Größe			<.01
<3cm	5	25	
>= 3cm	10	6	
Lokalisation			.288
supratentoriell	15	27	
infratentoriell	0	4	
Assoziierte Aneurysmata			1
Ja	11	24	
Nein	4	7	
Anzahl der Feeder			<.05
<3	4	20	
>=3	11	10	
Anzahl der speisenden Territorien			<.01
1	3	17	
2	6	13	
3	6	1	
Tiefe/oberflächliche venöse Drainage			<.01
ausschließlich tief	0	13	
Oberflächlich oder sowohl tief, als auch oberflächlich	15	17	
Venöse Dilatation/ Stenose			.994
Stenose	0	3	
Dilatation	1	2	
Keine	14	26	
Anzahl der drainierenden Venen			<.05
1	3	18	
>=2	12	12	

Tabelle 5: Blutungsassoziierten AVM-Charakteristika

4.4. Therapie und klinischer Verlauf

4.4.1 Durchgeführte Therapien

Eine Übersicht der durchgeföhrten Therapien und des klinischen Ergebnisses findet sich in Tabelle 6. Von den 20 (43,5%) mikrochirurgisch behandelten Patienten konnten 19 (95%) AVM vollständig exstirpiert werden. Bei einer 9-jährigen Patientin (6,7%) ergab sich in der postoperativen Angiographie ein kleiner Rest der AVM welcher in einer zweiten Operation erfolgreich entfernt werden konnte. Von den 15 (32,6%) mit der Kombination von präoperativer Embolisation und anschließender mikrochirurgischer Resektion behandelten Patienten konnten 14 (93,3%) der AVM gänzlich entfernt werden. Bei einem Patienten (6,7%) dieser Gruppe wurde ebenfalls postoperativ ein kleiner Rest festgestellt und eine weitere operative Behandlung empfohlen, welche jedoch durch die Eltern abgelehnt wurde. Der Patient befindet sich in regelmäßiger Kontrolle und zeigt in MR-Angiographien seit 6 Jahren keine morphologischen AVM-Veränderungen.

Ein Patient (2,2%) mit einer linksseitigen AVM SM° III im Bereich des Corpus Callosum konnte kurativ embolisiert werden. Ein 12-jähriger Patient mit einer AVM SM° III im Bereich der Stammganglien wurde bestrahlt. Bei beiden Patienten war in einer Kontrollangiographie nach 2 Jahren kein AVM-Rest mehr nachweisbar.

Bei 3 Patienten wurde ein palliativer Therapieansatz mit Teilembolisation verfolgt, um das arteriovenöse Shuntvolumen zu verringern und so eine Verringerung des Blutungsrisikos zu erreichen. Diese Patienten waren bis zur jeweils letzten Verlaufsuntersuchung stabil und zeigten keine Sekundärarterialisierung oder Größenzunahme ihrer AVM.

6 Patienten wurden aufgrund der morphologischen Eigenschaften der AVM als nicht therapierbar eingestuft und werden in regelmäßigen Abständen bildmorphologisch kontrolliert und seither als stabil angesehen.

4.4.2 Klinischer Verlauf

Für die Verlaufskontrolle konnten 44 (95,7%) der ursprünglich 46 eingeschlossenen Patienten analysiert werden. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug 4,0 Jahre (Median: 1,5; min. 0,1; max. 16,4). Die konservativ behandelten Patienten

miteingeschlossen, waren bei Durchführung der letzten Verlaufskontrolle 30 (68,2%) Patienten in einem guten klinischen Status (mRS =0-1).

Teilt man diese 44 weiter in die Gruppen von behandelten (n=38) und konservativ geführten Patienten (n=6) ein, liegt der Anteil der guten klinischen Verläufe (mRS 0-1) bei behandelten Patienten sogar höher (28 von 38 Patienten = 71,2%). Der Verlauf der Patienten in Abhängigkeit der jeweiligen Behandlungsmethode kann Abbildung VI entnommen werden.

15 (79%) der 19 allein mikrochirurgisch behandelten Patienten hatten in ihrem Alltag keine relevante Beeinträchtigung. 4 Patienten (21%) boten einen mRS von > 1 und damit einen ungünstigen Verlauf. Bei allen 4 Patienten lag bereits bei Einlieferung eine ICB vor und 3 dieser 4 Patienten hatten kurzzeitig Zeichen für eine zerebrale Einklemmung geboten.

Bei den kombiniert behandelten Patienten (Embolisation und Operation) hatten im Verlauf 12 (80%) von 15 einen mRS von 0 oder 1. Die 3 weiteren Patienten boten einen mRS von 2, wobei dieser bei 2 von 3 Patienten bereits präoperativ vorbestand.

Ein Patient konnte kurativ embolisiert werden. Nachdem dieser nach einer ICB mit einer Hemiplegie der rechten Seite auffällig wurde, konnte die AVM SM°III im Bereich des Corpus Callosum 3 Monate nach der initialen Blutung vollständig mit Onyx® embolisiert werden. Im follow-up konnte in der DSA kein AVM-Rest nachgewiesen werden und der Patient bot ein mRS von 1.

Der Verlauf der 3 palliativ embolisierten Patienten gestaltete sich mit einem mRS im Verlauf von 3, 4 und 5 weniger erfreulich. 2 der 3 hatten bereits bei Erstvorstellung eine massive ICB erlitten, der dritte litt an einem Wyborn-Mason-Syndrom und einer holohemisphärischen SM°V AVM. Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung befand sich dieser Patient in einem vegetativen Status (mRS 5). Ein Patient mit einer sehr kleinen AVM im Bereich der Stammganglien wurde radiochirurgisch behandelt. 2 Jahre nach der Behandlung konnte in der Kontroll-DSA keine AVM nachgewiesen werden und der Patient zeigte eine deutliche klinische Besserung im Verlauf über 3 Jahre von einem initialen mRS von 4 auf 2. 6 Patienten wurden aufgrund einer äußerst ungünstigen AVM-Morphologie als nicht sinnvoll behandelbar eingestuft und lediglich verlaufskontrolliert. Während der Kontrollperiode (durchschnittlich 10,3 Jahre, von 3,7 – 17,4 Jahre) rupturierte keine

der 5 AVM (ein Patient konnte nicht Verlaufskontrolliert werden) und die persistierenden neurologischen Defizite waren auf die initialen Blutungen zurückzuführen. Einen Überblick der Verlaufskontrolle gibt Abbildung V.

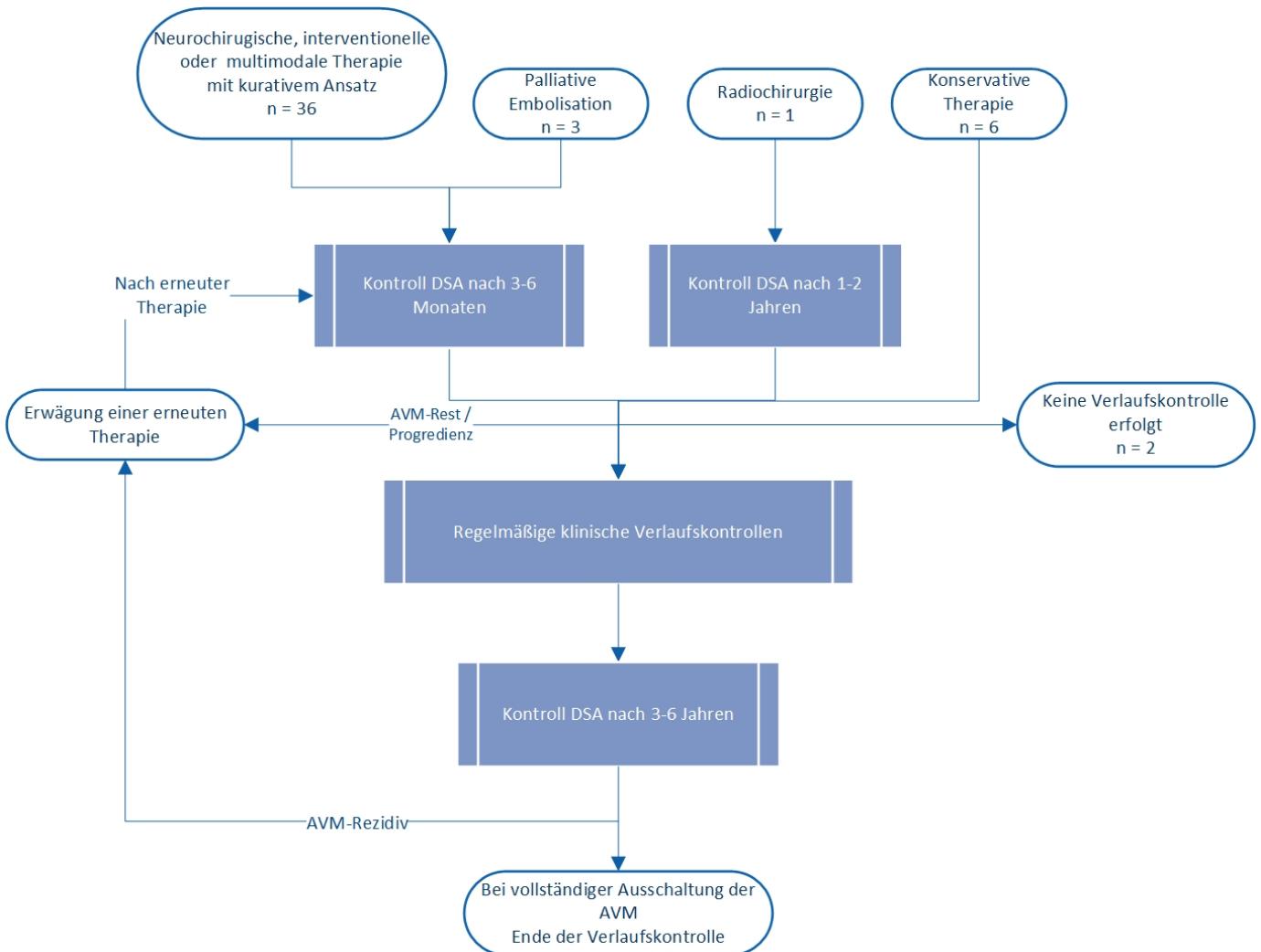


Abbildung V: Flussdiagramm der Verlaufskontrolle

Nach operativer oder endovaskulärer Therapie erfolgt nach 3-6 Monaten, bei Radiochirurgie nach 1-2 Jahren die erste Kontrollangiographie. Ist hier ein Rest bzw. eine Progredienz der AVM zu erkennen muss eine erneute Therapie in Erwägung gezogen werden. Bei regelrechtem Befund erfolgen weitere klinische Verlaufskontrollen über die Sprechstunde oder Poliklinik bis zur Abschluss-DSA nach 3-6 Jahren. Stellt sich hier ein Rezidiv der AVM dar muss eine erneute Therapie diskutiert werden.

4.4.3. Faktoren für einen guten klinischen Verlauf

In der von uns untersuchten Kohorte hatte eine stattgehabte AVM-Ruptur keinen signifikanten Einfluss auf das klinische Ergebnis. 71,4% (n=10) der 14 Patienten mit ungünstigem Verlauf wurden mit einer ICB eingeliefert. Gleichzeitig lag bei 63,3%

(n=19) der 30 Patienten mit gutem Verlauf eine AVM-Ruptur vor. Die univariante Analyse ergab daher keinen signifikanten Zusammenhang zwischen einer stattgehabten Blutung und einem ungünstigen Verlauf ($p=0,738$; OR: 1,45; 95% CI 0,37; 5,74).

Je höher der initiale GCS bei Erstvorstellung war, desto wahrscheinlicher war auch ein guter klinischer Verlauf. Patienten welche mit einem GCS von 3-8 vorstellig wurden, boten im Verlauf signifikant häufiger einen mRS von >1 als Patienten mit einem initialen GCS von 9-15 ($p<0,05$; OR 0,148; 95% CI 0,03; 0,73). Der durchschnittliche GCS von Patienten welche im Verlauf einen mRS von 0-1 boten lag bei 13,5 (median 15; min. 5; max. 15). Im Gegensatz hierzu war der initiale GCS von Patienten mit einem mRS >1 im Verlauf durchschnittlich bei 8,4 (median 8,5; min. 3; max. 15; $p<0,005$). Eine lineare Trendanalyse der Gruppen mit einem initialen GCS von 3-8 und 12-15 zeigte eine Erhöhung der Wahrscheinlichkeit für einen guten Verlauf von 33% (GCS 3-8) auf 78% (GCS 12-15) ($p<0,05$).

Klinisches Ergebnis in Bezug auf verschiedene Therapiemodalitäten

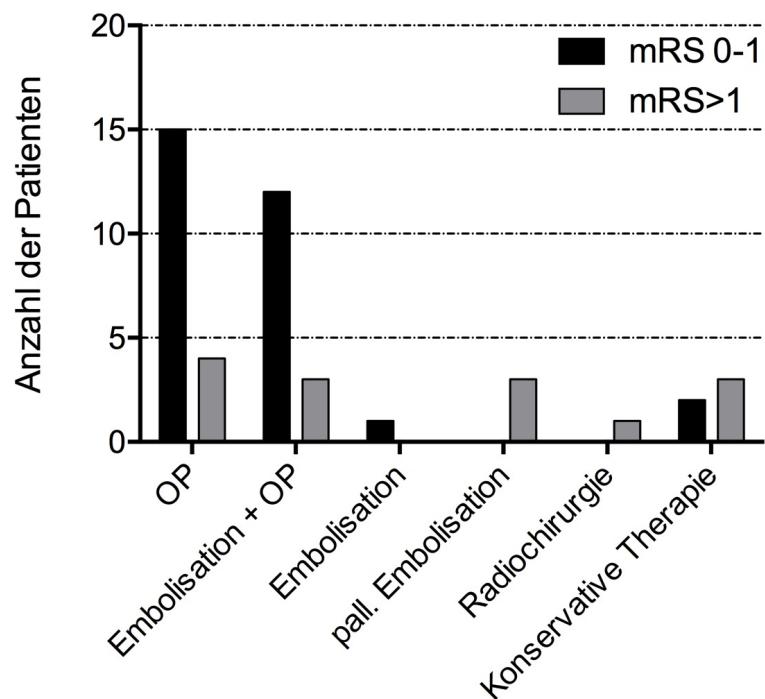


Abbildung VI: klinisches Ergebnis der Patienten in Abhängigkeit der jeweiligen Therapiemodalität
Abkürzungen: OP = Operation; Pall. Embolisation = palliative Embolisation

Therapie und Verlauf		
	Anzahl der Patienten	%
Therapiearten (n = 46)		
Op	20	43,5
Embolisation + Op	15	32,6
Embolisation	1	2,2
Palliative Embolisation	3	6,5
Bestrahlung	1	2,2
keine Intervention	6	13
Verlauf (n = 44)		
mRS = 0	15	34,1
mRS = 1	15	34,1
mRS = 2	8	18,2
mRS = 3	3	6,8
mRS = 4	2	4,5
mRS = 5	1	2,3

Tabelle 6: Therapie und Verlauf

4.5 Diskussion

Zerebrale AVM im kindlichen Alter sind eine seltene, prinzipiell aber lebensbedrohliche Erkrankung und erfordern eine sorgfältige Therapieplanung, welche sowohl die individuellen Voraussetzungen des Patienten, die therapeutischen Risiken als auch die Risiken des natürlichen Verlaufs ohne Behandlung in Betracht ziehen muss.

Aufgrund der seltenen Erkrankung gibt es keine randomisierten, prospektiven Arbeiten und nur wenige große retrospektive Studien welche sich mit pädiatrischen AVMs, deren Blutungsrisiko, Therapiestrategien sowie dem Langzeitverlauf nach Behandlung befassen.

In der vorliegenden Studie erlitten 67,4% aller Patienten eine intrakranielle Blutung, weshalb bei 38,7% chirurgische Notfallmaßnahmen ergriffen werden mussten. In der univariaten Analyse konnten eine AVM-Größe von unter 3cm, eine exklusiv tiefe venöse Drainage, eine Drainage über eine einzelne Vene, eine Blutversorgung über 1 oder 2 arterielle Feeder sowie eine Blutversorgung aus einem einzelnen Gefäßterritorium als statistisch signifikante angioarchitektonische Risikofaktoren für eine Blutung identifiziert werden. In der multivariaten Analyse wurden eine AVM-Größe von unter 3cm sowie eine exklusiv tiefe venöse Drainage als unabhängige Risikofaktoren bestätigt.

Der klinische Langzeitverlauf war bei 71,2% aller behandelten Patienten gut (mRS=0-1). Hierbei sind die 6 konservativ behandelten Patienten ausgeschlossen. Betrachtet man die mikrochirurgisch behandelten Patienten (mit und ohne präoperativer Embolisation) steigt die Rate von Patienten mit klinisch positivem Verlauf (mRS 0-1) auf 79,5%. Alle chirurgisch behandelten Patienten mit schlechtem Verlauf wurden mit intrakraniellen Blutungen vorstellig, sodass davon ausgegangen werden kann, dass die festgestellten neurologischen Defizite zumindest teilweise bereits durch die Blutung hervorgerufen wurden. Der Therapieerfolg (vollständige Entfernung in postoperativer Kontrollangiographie) lag bei den isoliert mikrochirurgisch oder kombiniert behandelten Patienten über 90%. Nur bei 5% der isoliert mikrochirurgisch behandelten Patienten sowie 6,7% der mit der Kombinationstherapie versorgten Patienten ließ sich radiologisch ein AVM-Rest nachweisen.

Der GCS bei Erstvorstellung war der einzige signifikante Prädiktor für einen guten klinischen Verlauf. Wir konnten darstellen, dass Patienten mit einem GCS von 3-8 bei Einlieferung einen signifikant schlechteren Verlauf zeigten ($p<0,05$) als Patienten mit einem GCS von 9-15. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer intrakraniellen Blutung bei Erstvorstellung und schlechtem Langzeitverlauf war nicht nachzuweisen. Dies könnte mit einer hohen neurologischen Rehabilitationsfähigkeit von Kindern, als auch an einer guten Notfallversorgung im Blutungsfall zusammenhängen.

Etliche Berichte über die erfolgreiche Behandlung von AVM wurden in den vergangen 50 Jahren veröffentlicht (Paterson and McKissock, 1956, Guidetti and Delitala, 1980, Heros et al., 1990, Lawton et al., 1995). Die mikrochirurgische Entfernung, die Embolisation sowie die Bestrahlung wie auch die Kombination aller 3 Strategien stellen die heutigen Therapiemöglichkeiten dar. Die Erfolgsquote mit der die AVM geheilt werden kann, hängt sowohl von der Therapieart, als auch mit Faktoren wie AVM-Größe, Flusseigenschaften und Lage der Läsion ab. Um den arteriovenösen Fluss zu senken und so eine Linderung von Symptomen wie Anfällen und Kopfschmerzen zu erreichen kann eine Embolisation eingesetzt werden. Zum vollständigen Verschluss der Läsion kommt es hierdurch aber nur selten und auch das Blutungsrisiko wird hierdurch nicht herabgesetzt (Niazi et al., 2010, Frizzel and Fisher III, 1995) so dass die partielle Embolisation nur als Ausweichmöglichkeit angesehen wird.

Unterteilt man die AVM in niedrig-gradige (SM1-3) und höher-gradige (SM 4-5) Angiome, dann liegt in der Literatur bei multimodal behandelten Patienten der Prozentsatz der vollständig ausgeschalteten Läsionen für niedrig-gradige AVM bei 78-87%, bei höher-gradigen bei 26-36% (Bristol et al., 2006, Sanchez-Mejia et al., 2006, Darsaut et al., 2011). Für rein radiochirurgisch behandelte Patienten variiert dies ebenfalls zwischen 35 und 83%, in Abhängig der AVM-Größe und Strahlendosis (Smyth et al., 2002, Tamura et al., 2012, Blamek et al., 2013, Yamamoto et al., 1992, Robert M. Starke et al., 2013). Bei rein endovaskulär behandelten Patienten beträgt die Quote der vollständig verschlossenen Läsionen nur noch 12 - 21% (Soltanolkotabi et al., 2013, Zheng et al., 2014, Frizzel and Fisher III, 1995).

Komplikationsraten variieren nach Literaturangaben zwischen 5 und 33% (Bradley A. Gross et al., 2015). Hierbei dominieren frühe Ischämien oder Einblutungen

infolge der Operation oder Embolisation neben späten Ischämien und auch Einblutungen bei bestrahlten AVM-Patienten.

AVM mit einem SM-Grad von I oder II können meist mikrochirurgisch entfernt werden, höhergradige AVM hingegen müssen laut Literatur und auch mit Blick auf unsere eigenen Erfahrungen interdisziplinär geplant und so multimodal meist erfolgreich behandelt werden (Di Rocco et al., 2000, Bristol et al., 2006). Wie in der hier analysierten Serie gezeigt wurde, ist die mikrochirurgische Resektion in unserem Zentrum die Methode der Wahl um eine vollständige Entfernung der Läsion sicherzustellen. Die präoperative Embolisation wird genutzt, um operativ schwer zugängliche AVM mit ihren versorgenden Gefäßen zu verschließen, hiermit das arteriovenöse Shuntvolumen zu mindern und das intraoperative Blutungsrisiko zu minimieren. Die strahlentherapeutische Behandlung von AVM ist meist kleinen Läsionen vorbehalten, welche in tiefen und/oder eloquenten Hirnarealen liegen. Um eine vollständige Beseitigung der AVM sicherzustellen wird 3-6 Monate nach Operation eine Kontrollangiographie durchgeführt. Diese wird auch bei negativem Befund und Nachweis einer vollständigen Resektion 3-5 Jahre später wiederholt um Rezidive sicher ausschließen zu können.

Obwohl eine aktuelle Studie für erwachsene AVM-Patienten mit nicht rupturierten Läsionen ein konservatives Vorgehen nahelegt (Mohr et al., 2014), sollte aufgrund der langen Lebenszeit der kindlichen Patienten und des zu erwartenden kumulativen Blutungsrisikos auch bei inzidentell aufgefallenen pädiatrischen AVM eine Versorgung durchgeführt werden.

Ob und welche Art von Therapie letztendlich durchgeführt wird bleibt weiter eine Einzelfallentscheidung und ist abhängig sowohl von den Eigenschaften der AVM, dem Zustand des Patienten und der Erfahrung des behandelnden Zentrums. Die hier erhobenen Daten können im Kontext der Gesamtliteratur zur Entscheidungsfindung beitragen:

Risikofaktoren für Blutungen:

(univariat)

- AVM-Größe <3cm
- Feederanzahl von <3
- isoliert tiefe venöse Drainage

- singuläre venöse Drainage

(multivariat)

- AVM-Größe <3cm
- isoliert tiefe venöse Drainage

Prädiktoren eines guten klinischen Verlaufs:

- hoher GCS

Als limitierende Faktoren der Studie müssen die begrenzte Kohortengröße sowie der retrospektive Charakter angeführt werden. Dennoch ist den Aussagen ein hoher Stellenwert beizumessen, da aufgrund der Seltenheit der Krankheit bei Kindern keine prospektiv vergleichenden Arbeiten möglich sind und bezüglich der Therapie und des Verlaufs von pädiatrischen AVM keine bzw. nur geringfügige Daten zur Verfügung stehen.

5. Zusammenfassung

AVM sind mit einer Prävalenz von ca. 0,4-1/100.000 in der pädiatrischen Population ein äußerst seltenes Krankheitsbild. Dennoch sind sie für ca. 39% aller kindlichen Hirnblutungen verantwortlich (Jordan and Hillis, 2007, Menovsky and Van Overbeeke, 1997, Skjøth-Rasmussen et al., 2012). Das jährliche Blutungsrisiko einer AVM beträgt ca. 2-3%, so dass sich in Abhängigkeit der Lebenserwartung und des Alters ein kumulatives Rupturrisiko von ca. 60-80% errechnet (Hernesniemi et al., 2008, Kreienbrock et al., 2012). In der adulten Population konnte gezeigt werden, dass verschiedene AVM-Eigenschaften mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergehen (Mast et al., 1997). Aufgrund der wesentlich kleineren pädiatrischen Patientenkollektiv existieren nur wenige Studien, die sich explizit mit den kindlichen Risikofaktoren auseinandersetzen. Ebenso fehlen in der Literatur große Studien zu Langzeitverläufen, welche gerade in Anbetracht des jungen Alters der Patienten großen Einfluss auf die Therapieansätze haben sollten.

In unserer retrospektiven Arbeit analysierten wir 46 pädiatrische AVM-Patienten. Neuroradiologische AVM-Eigenschaften wurden erfasst und mit Blutungseignissen korreliert, um Risikofaktoren für eine AVM-Ruptur zu identifizieren. Klinische Parameter wurden sowohl prä- und postoperativ, als auch im Verlauf über klinische Verlaufskontrollen erhoben, um die Morbidität der Behandlungen ebenso wie mögliche prädiktive Faktoren für einen schlechten Verlauf zu analysieren.

Als Risikofaktoren für eine AVM-Ruptur konnten in der univariaten Analyse eine AVM mit einer Größe von <3cm ($p<0,01$), eine niedrige Anzahl von Feedern (1 oder 2) ($p<0,05$), eine ausschließlich tiefe venöse Drainage ($p<0,01$) und eine geringe Anzahl von drainierenden Venen ($p<0,05$) ausgemacht werden. In der multivariaten Analyse waren lediglich eine tiefe venöse Drainage ($p<0,01$) und eine kleine AVM-Größe ($p<0,01$) signifikant mit dem Blutungsrisiko assoziiert.

Weiter wurde gezeigt, dass die in unserer Kohorte behandelten Patienten in über 70% der Fälle nach durchschnittlich vier Jahren einen guten klinischen Verlauf (mRS 0-1) nahmen und dies vor allem mit den initialen Symptomen bei Erstvorstellung (gemessen im GCS) assoziiert ist ($p<0,05$).

Mit dieser Studie wurden Risikofaktoren für AVM-Rupturen bei pädiatrischen Patienten dargestellt und der klinische Verlauf von behandelten Patienten

aufgezeigt. Im Kontext der bereits vorhandenen Literatur kann so die interdisziplinäre Therapieplanung weiter optimiert werden.

Summary

With a prevalence of about 0,4-1/100.000 pediatric AVM are a rare. Nevertheless AVM are responsible for about 39% of all pediatric intracranial hemorrhages (Jordan and Hillis, 2007, Menovsky and Van Overbeeke, 1997, Skjøth-Rasmussen et al., 2012). The bleeding risk averages about 2-3% per year and due to the long life expectancy a cumulative rupture risk of 60-80% can be assumed (Hernesniemi et al., 2008, Kreienbrock et al., 2012). In the adult population several risk factors for AVM-rupture have been identified (Mast et al., 1997). Due to the much smaller pediatric cohort only few studies exist which specifically aim to identify these risk factors. In addition, there are no large studies analyzing long-term-outcomes, which due to the young age of the patients seem crucial and should be taken into account when making decisions regarding the treatment.

In our retrospective study we analyzed 46 pediatric AVM-patients. Neuroradiological AVM-characteristics were reviewed and correlated with bleeding events in order to determine risk factors for AVM-rupture. Clinical parameters were collected at symptom onset, after therapy and at follow-up to examine the morbidity in treated and untreated patients as well as possible predictive factors for a poor outcome.

In univariate analysis we were able to identify a small AVM size of <3cm ($p<0,05$), a low count of feeders 1 or 2 ($p<0,05$), an exclusive deep venous drainage ($p<0,05$) as well as a low count of draining veins ($p<0,05$) as risk factors for AVM rupture. In the multivariate analysis only exclusive deep venous drainage ($p<0,01$) and a small AVM-size ($p<0,01$) were significantly associated with a higher bleeding risk. Furthermore, we were able to show that 70% of our cases after an average of 4 years presented with a good clinical outcome (mRS 0-1) and that a good outcome correlated with a high GCS at onset ($p<0,05$).

In our study we analyzed possible risk factors for AVM-ruptures in pediatric patients and reviewed the clinical long term outcome of affected patients. In context with the current literature this study aims to further improve interdisciplinary treatment planning.

6. Abkürzungsverzeichnis

a.p.:	anterior-posterior
AVM:	Arteriovenöse Malformation
A1:	Arteria cerebri anterior
CI:	Konfidenzintervall
CT:	Computertomographie
DSA:	Digitale Subtraktionsangiographie
EV:	Erstvorstellung
EVD:	Externe Ventrikeldrainage
GCS:	Glasgow-Coma-Scale/Score
i:	Inzidenzrate
ICA:	Arteria carotis interna
ICB:	Intrazerebrale Blutung
IVB:	Intraventrikuläre Blutung
KI:	kumulative Inzidenzrate
M1:	erster Abschnitt der Arteria cerebri media
M2:	zweiter Abschnitt der Arteria cerebri media
M3:	dritter Abschnitt der Arteria cerebri media
mRS:	Modified Rankin-Scale
MRT:	Magnetresonanztomographie
OR:	Odds Ratio
OP:	Operation
SAB:	Subarachnoidale Blutung
SE:	Standard Error
SM-Grading:	Spetzler-Martin-Grading
TGF- β :	Transforming growth factor beta
VEGF:	Vascular endothelial growth factor

7. Literturnachweise

- BERMAN, M. F., SCIACCA, R. R., PILE-SPELLMAN, J., STAPF, C., CONNOLLY JR, E. S., MOHR, J. P. & YOUNG, W. L. 2000. The epidemiology of brain arteriovenous malformations. *Neurosurgery*, 47, 389-397.
- BLAMEK, S., LARYSZ, D. & MISZCZYK, L. 2013. Stereotactic linac radiosurgery and hypofractionated stereotactic radiotherapy for pediatric arteriovenous malformations of the brain: experiences of a single institution. *Childs Nervous System*, 29, 651-656.
- BRADLEY A. GROSS, ARMIDE STOREY, DARREN B. ORBACH, R. MICHAEL SCOTT & EDWARD R. SMITH 2015. Microsurgical treatment of arteriovenous malformations in pediatric patients: the Boston Children's Hospital experience. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 15, 71-77.
- BRISTOL, R. E., ALBUQUERQUE, F. C., SPETZLER, R. F., REKATE, H. L., MCDOUGALL, C. & ZABRAMSKI, J. 2006. Multimodality management of 81 pediatric arteriovenous malformations. *Journal of Neurosurgery*, 104, A646-A646.
- CORTI, P., YOUNG, S., CHEN, C.-Y., PATRICK, M. J., ROCHON, E. R., PEKKAN, K. & ROMAN, B. L. 2011. Interaction between alk1 and blood flow in the development of arteriovenous malformations. *Development*, 138, 1573-1582.
- DA COSTA, L., WALLACE, M. C., TER BRUGGE, K. G., O'KELLY, C., WILLINSKY, R. A. & TYMIANSKI, M. 2009. The natural history and predictive features of hemorrhage from brain arteriovenous malformations. *Stroke*, 40, 100-105.
- DARSAUT, T. E., GUZMAN, R., MARCELLUS, M. L., EDWARDS, M. S., TIAN, L., DO, H. M., CHANG, S. D., LEVY, R. P., ADLER, J. R., MARKS, M. P. & STEINBERG, G. K. 2011. Management of pediatric intracranial arteriovenous malformations: experience with multimodality therapy. *Neurosurgery*, 69, 540-56; discussion 556.
- DI ROCCO, C., TAMBURRINI, G. & ROLLO, M. 2000. Cerebral arteriovenous malformations in children. *Acta Neurochir (Wien)*, 142, 145-56; discussion 156-8.
- ELLIS, M. J., ARMSTRONG, D., VACHHRAJANI, S., KULKARNI, A. V., DIRKS, P. B., DRAKE, J. M., SMITH, E. R., SCOTT, R. M. & ORBACH, D. B. 2013. Angloarchitectural features associated with hemorrhagic presentation in pediatric cerebral arteriovenous malformations. *Journal of neurointerventional surgery*, 5, 191-195.
- FLEETWOOD, I. G. & STEINBERG, G. K. 2002. Arteriovenous malformations. *The Lancet*, 359, 863-873.
- FRIEDMAN, W. A., BOVA, F. J., BOLLAMPALLY, S. & BRADSHAW, P. 2003. Analysis of factors predictive of success or complications in arteriovenous malformation radiosurgery. *Neurosurgery*, 52, 296-308.
- FRIZZEL, R. T. & FISHER III, W. S. 1995. Cure, Morbidity, and Mortality Associated with Embolization of Brain Arteriovenous Malformations: A Review of 1246 Patients in 32 Series over a 35 - Year Period. *Neurosurgery*, 37, 1031-1040.
- GARZA-MERCADO, R., CAVAZOS, E. & TAMEZ-MONTES, D. 1987. Cerebral arteriovenous malformations in children and adolescents. *Surgical Neurology*, 27, 131-140.
- GEROSA, M., CAPPELLOTTO, P., LICATA, C., IRACI, G., PARDATSCHER, K. & FIORE, D. 1981. Cerebral arteriovenous malformations in children (56 cases). *Pediatric Neurosurgery*, 8, 356-371.

- GOLD, A. P., CHALENOR, Y. B., GILLES, F. H., HILAL, S. P., LEVITON, A., ROLLINS, E. I., SOLOMON, G. E. & STEIN, B. M. 1973. Report of Joint Committee for Stroke Facilities--IX. Strokes in Children (Part 1). *Stroke*, 4, 835-894.
- GROSS, B. A., STOREY, A., ORBACH, D. B., SCOTT, R. M. & SMITH, E. R. 2015. Microsurgical treatment of arteriovenous malformations in pediatric patients: the Boston Children's Hospital experience. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 15, 71-77.
- GUIDETTI, B. & DELITALA, A. 1980. Intracranial arteriovenous malformations. Conservative and surgical treatment. *J Neurosurg*, 53, 149-52.
- HERNESNIEMI, J. A., DASHTI, R., JUVELA, S., VÄÄRT, K., NIEMELÄ, M. & LAAKSO, A. 2008. Natural history of brain arteriovenous malformations: a long-term follow-up study of risk of hemorrhage in 238 patients. *Neurosurgery*, 63, 823-831.
- HEROS, R. C., KOROSUE, K. & DIEBOLD, P. M. 1990. Surgical excision of cerebral arteriovenous malformations: late results. *Neurosurgery*, 26, 570-578.
- HOH, B. L., OGILVY, C. S., BUTLER, W. E., LOEFFLER, J. S., PUTMAN, C. M. & CHAPMAN, P. H. 2000. Multimodality treatment of nongalenic arteriovenous malformations in pediatric patients. *Neurosurgery*, 47, 346-57; discussion 357-8.
- HUMPHREYS, R. P., HOFFMAN, H. J., DRAKE, J. M. & RUTKA, J. T. 1996. Choices in the 1990s for the management of pediatric cerebral arteriovenous malformations. *Pediatr Neurosurg*, 25, 277-85.
- HUSTON 3RD, J., RUFENACHT, D., EHMAN, R. & WIEBERS, D. 1991. Intracranial aneurysms and vascular malformations: comparison of time-of-flight and phase-contrast MR angiography. *Radiology*, 181, 721-730.
- ITOYAMA, Y., UEMURA, S., USHIO, Y., KURATSU, J., NONAKA, N., WADA, H., SANO, Y., FUKUMURA, A., YOSHIDA, K. & YANO, T. 1989. Natural course of unoperated intracranial arteriovenous malformations: study of 50 cases. *J Neurosurg*, 71, 805-9.
- JAFFE, K., FAY, G., POLISSAR, N., MARTIN, K., SHURTLEFF, H., RIVARA, J. & WINN, H. 1992. Severity of pediatric traumatic brain injury and early neurobehavioral outcome: a cohort study. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 73, 540.
- JORDAN, L. C. & HILLIS, A. E. 2007. Hemorrhagic stroke in children. *Pediatric neurology*, 36, 73-80.
- KHAW, A., MOHR, J., SCIACCA, R., SCHUMACHER, H., HARTMANN, A., PILE-SPELLMAN, J., MAST, H. & STAPF, C. 2004. Association of infratentorial brain arteriovenous malformations with hemorrhage at initial presentation. *Stroke*, 35, 660-663.
- KIM, H., SU, H., WEINSHEIMER, S., PAWLIKOWSKA, L. & YOUNG, W. L. 2011. Brain Arteriovenous Malformation Pathogenesis: A Response-to-Injury Paradigm. In: ZHANG, J. & COLOHAN, A. (eds.) *Intracerebral Hemorrhage Research: From Bench to Bedside*. Vienna: Springer Vienna.
- KIRIS, T., SENCER, A., SAHINBAS, M., SENCER, S., IMER, M. & IZGI, N. 2005. Surgical results in pediatric Spetzler-Martin grades I-III intracranial arteriovenous malformations. *Childs Nerv Syst*, 21, 69-74; discussion 75-6.
- KREIENBROCK, L., PIGEOT, I. & AHRENS, W. 2012. *Epidemiologische Methoden*, Springer-Verlag.
- KUCHARCZYK, W., LEMME-PLEGHOS, L., USKE, A., BRANT-ZAWADZKI, M., DOOMS, G. & NORMAN, D. 1985. Intracranial vascular malformations: MR and CT imaging. *Radiology*, 156, 383-389.

- KWON, O. K., HAN, D. H., HAN, M. H. & CHUNG, Y. S. 2000. Palliatively treated cerebral arteriovenous malformations: follow-up results. *Journal of Clinical Neuroscience*, 7, Supplement A, 69-72.
- LAWTON, M. T., HAMILTON, M. G. & SPETZLER, R. F. 1995. Multimodality treatment of deep arteriovenous malformations: thalamus, basal ganglia, and brain stem. *Neurosurgery*, 37, 29-36.
- LEBLANC, R., FEINDEL, W. & ETHIER, R. 1983. Epilepsy from cerebral arteriovenous malformations. *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques*, 10, 91-95.
- LEVY, E. I., NIRANJAN, A., THOMPSON, T. P., SCARROW, A. M., KONDZIOLKA, D., FLICKINGER, J. C. & LUNSFORD, L. D. 2000. Radiosurgery for childhood intracranial arteriovenous malformations. *Neurosurgery*, 47, 834-842.
- LOCKSLEY, H. B. 1966. Natural history of subarachnoid hemorrhage, intracranial aneurysms and arteriovenous malformations: based on 6368 cases in the cooperative study. *Journal of neurosurgery*, 25, 321-324.
- LV, X., WU, Z., JIANG, C., YANG, X., LI, Y., SUN, Y. & ZHANG, N. 2011. Angioarchitectural characteristics of brain arteriovenous malformations with and without hemorrhage. *World Neurosurg*, 76, 95-9.
- MAST, H., YOUNG, W. L., KOENNECKE, H.-C., SCIACCA, R. R., OSIPOV, A., PILE-SPELLMAN, J., HACEIN-BEY, L., DUONG, H., STEIN, B. M. & MOHR, J. 1997. Risk of spontaneous haemorrhage after diagnosis of cerebral arteriovenous malformation. *The Lancet*, 350, 1065-1068.
- MCIVER, J. I. & POLLOCK, B. E. 2004. Radiation-induced tumor after stereotactic radiosurgery and whole brain radiotherapy: case report and literature review. *Journal of neuro-oncology*, 66, 301-305.
- MENOVSKY, T. & VAN OVERBEEKE, J. 1997. Cerebral arteriovenous malformations in childhood: state of the art with special reference to treatment. *European journal of pediatrics*, 156, 741-746.
- MICHELSEN, W. 1978. Natural history and pathophysiology of arteriovenous malformations. *Clinical neurosurgery*, 26, 307-313.
- MILLAR, C., BISSONNETTE, B. & HUMPHREYS, R. 1994. Cerebral arteriovenous malformations in children. *Canadian journal of anaesthesia*, 41, 321-331.
- MOHR, J., PARIDES, M. K., STAPF, C., MOQUETE, E., MOY, C. S., OVERBEY, J. R., SALMAN, R. A.-S., VICAUT, E., YOUNG, W. L. & HOUDART, E. 2014. Medical management with or without interventional therapy for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): a multicentre, non-blinded, randomised trial. *The Lancet*, 383, 614-621.
- NIAZI, T. N., KLIMO, P., ANDERSON, R. C. & RAFFEL, C. 2010. Diagnosis and management of arteriovenous malformations in children. *Neurosurgery clinics of North America*, 21, 443-456.
- OGILVY, C. S., STIEG, P. E., AWAD, I., BROWN, R. D., JR., KONDZIOLKA, D., ROSENWASSER, R., YOUNG, W. L., HADEMENOS, G. & SPECIAL WRITING GROUP OF THE STROKE COUNCIL, A. S. A. 2001. AHA Scientific Statement: Recommendations for the management of intracranial arteriovenous malformations: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Stroke Association. *Stroke*, 32, 1458-71.
- PATERSON, J. H. & MCKISOCK, W. 1956. A clinical survey of intracranial angiomas with special reference to their mode of progression and surgical treatment: a report of 110 cases. *Brain*, 79, 233-234.

- PLONER, M., DUNKLER, D., SOUTHWORTH, H. & HEINZE, G. 2010. logistf: Firth's bias reduced logistic regression. R package version 1.10.
- POLLOCK, B. E., FLICKINGER, J. C., LUNSFORD, L. D., MAITZ, A. & KONDZIOLKA, D. 1998. Factors associated with successful arteriovenous malformation radiosurgery. *Neurosurgery*, 42, 1239-1244.
- POTTER, C. A., ARMSTRONG-WELLS, J., FULLERTON, H. J., YOUNG, W. L., HIGASHIDA, R. T., DOWD, C. F., HALBACH, V. V. & HETTS, S. W. 2009. Neonatal giant pial arteriovenous malformation: genesis or rapid enlargement in the third trimester. *Journal of neurointerventional surgery*, 1, 151-153.
- REIG, A. S., RAJARAM, R., SIMON, S. & MERICLE, R. A. 2010. Complete angiographic obliteration of intracranial AVMs with endovascular embolization: incomplete embolic nodal opacification is associated with AVM recurrence. *Journal of neurointerventional surgery*, 2, 202-207.
- RICHTER, G. T. & FRIEDMAN, A. B. 2012. Hemangiomas and vascular malformations: current theory and management. *International journal of pediatrics*, 2012.
- ROBERT M. STARKE, CHUN-PO YEN, DALE DING & JASON P. SHEEHAN 2013. A practical grading scale for predicting outcome after radiosurgery for arteriovenous malformations: analysis of 1012 treated patients. *Journal of Neurosurgery*, 119, 981-987.
- SANCHEZ-MEJIA, R. O., CHENNUPATI, S. K., GUPTA, N., FULLERTON, H., YOUNG, W. L. & LAWTON, M. T. 2006. Superior outcomes in children compared with adults after microsurgical resection of brain arteriovenous malformations. *J Neurosurg*, 105, 82-7.
- SKJØTH-RASMUSSEN, J., OBBEKJÆR, T., BIRKELAND, P., HAUERBERG, J. & JUHLER, M. 2012. Multimodality treatment approach in children with cerebral arteriovenous malformation—a survey in the Danish population. *Child's Nervous System*, 28, 587-592.
- SMYTH, M. D., SNEED, P. K., CIRICILLO, S. F., EDWARDS, M. S., WARAWAY, W. M., LARSON, D. A., LAWTON, M. T., GUTIN, P. H. & MCDERMOTT, M. W. 2002. Stereotactic radiosurgery for pediatric intracranial arteriovenous malformations: the University of California at San Francisco experience. *Journal of neurosurgery*, 97, 48-55.
- SOLTANOLKOTABI, M., SCHÖNEMAN, S. E., ALDEN, T. D., HURLEY, M. C., ANSARI, S. A., DIPATRI, A. J., JR., TOMITA, T. & SHAIBANI, A. 2013. Onyx embolization of intracranial arteriovenous malformations in pediatric patients Clinical article. *Journal of Neurosurgery-Pediatrics*, 11, 431-437.
- SPETZLER, R. F. & MARTIN, N. A. 1986. A proposed grading system for arteriovenous malformations. *Journal of Neurosurgery*, 65, 476-483.
- TAMURA, N., HAYASHI, M., CHERNOV, M., TAMURA, M., HORIBA, A., KONISHI, Y., MURAGAKI, Y., ISEKI, H. & OKADA, Y. 2012. Outcome after Gamma Knife surgery for intracranial arteriovenous malformations in children Clinical article. *Journal of Neurosurgery*, 117, 150-157.
- THOMPSON, R. C., STEINBERG, G. K., LEVY, R. P. & MARKS, M. P. 1998. The management of patients with arteriovenous malformations and associated intracranial aneurysms. *Neurosurgery*, 43, 202-211.
- VAN SWIETEN, J. C., KOUDSTAAL, P. J., VISSER, M. C., SCHOUTEN, H. J. & VAN GIJN, J. 1988. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*, 19, 604-7.

- VINUELA, F., FOX, A., PELZ, D. & DEBRUN, G. 1986. Angiographic follow-up of large cerebral AVMs incompletely embolized with isobutyl-2-cyanoacrylate. *American journal of neuroradiology*, 7, 919-925.
- WIKHOLM, G., LUNDQVIST, C. & SVENDSEN, P. 1996. Embolization of cerebral arteriovenous malformations: Part I-Technique, morphology, and complications. *Neurosurgery*, 39, 448-459.
- YAMAMOTO, M., JIMBO, M., IDE, M., TANAKA, N., LINDQUIST, C. & STEINER, L. 1992. LONG-TERM FOLLOW-UP OF RADIOSURGICALLY TREATED ARTERIOVENOUS-MALFORMATIONS IN CHILDREN - REPORT OF 9 CASES. *Surgical Neurology*, 38, 95-100.
- ZHENG, T., WANG, Q.-J., LIU, Y.-Q., CUI, X.-B., GAO, Y.-Y., LAI, L.-F., SU, S.-X., ZHANG, X., LI, X.-F. & HE, X.-Y. 2014. Clinical features and endovascular treatment of intracranial arteriovenous malformations in pediatric patients. *Child's Nervous System*, 30, 647-653.

8. Erklärung des Eigenanteils an der Publikation

In enger Zusammenarbeit mit Herrn Dr. med. Matthias Reitz und Herrn Prof. Dr. med. Jan Regelsberger war ich am Design dieser Studie, der Datenakquise, -auswertung und –interpretation sowie der Literaturrecherche und allen Phasen der Manuskripterstellung und –freigabe beteiligt.

9. Danksagung

Ich danke Herrn Dr. med. Matthias Reitz und Herrn Prof. Dr. med. Jan Regelsberger für ihre Hilfestellung und Geduld, meinen Eltern Karin und Dr. Meino von Spreckelsen sowie meinem Großvater Dr. Reinhardt von Spreckelsen für ihre Unterstützung und Motivation.

10. Lebenslauf

Diese Seite entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

11. Eidesstattliche Erklärung

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.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: