

## 1 Einleitung

Arteriovenöse Malformationen des Gehirns (AVMs) werden typischerweise bei jungen Erwachsenen vor dem vierzigsten Lebensjahr klinisch auffällig und treten bei Männern und Frauen etwa gleich häufig auf [1,2,3,4]. Eine zerebrale AVM besteht aus einem komplexen Gefäßkonglomerat und enthält eine oder mehrere Fisteln, die bei gleichzeitig fehlendem Kapillarbett das arterielle und venöse Gefäßsystem miteinander verbinden.

### 1.1 Morphologie zerebraler AVMs

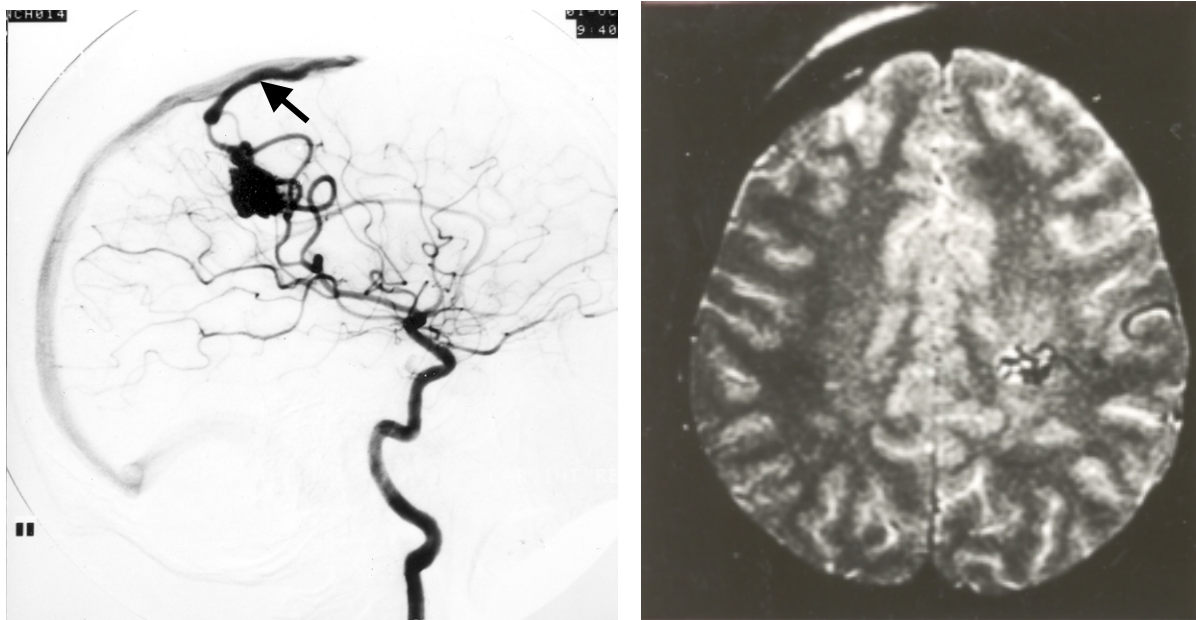
Als Ursache für die Entstehung von AVMs wurde lange Zeit eine embryonale Entwicklungsstörung der primordialen vaskulären Kanäle des Hirns angenommen, im Rahmen derer die physiologische Differenzierung gefäßbildender Strukturen zu Arterien, Kapillaren und Venen ausbleibt. Der fehlende Nachweis fetaler AVMs und ein zunehmend genaueres Verständnis der AVM-Morphologie haben jedoch in jüngerer Zeit Zweifel an der Annahme einer pränatalen AVM-Genese geweckt. [5,6,7]. Drei große Gruppen von AVMs lassen sich nach der von Berenstein und Lasjaunias vorgeschlagenen topographischen Einteilung unterscheiden [8]:

#### 1.1.1 Oberflächliche Malformationen

Entsprechend ihrer Ausdehnung in die Tiefe werden kortikale, kortiko-subkortikale und kortiko-ventrikuläre AVMs unterschieden. Die arterielle Versorgung oberflächlicher AVMs erfolgt zumeist über die großen pialen Hirngefäße. Kortikosubkortikale und kortikoventrikuläre AVMs beziehen häufig auch die tiefen penetrierenden Äste der zerebralen Stammgefäße des *Circulus Arteriosus Willisii* mit ein. Die venöse Drainage rein kortikaler AVMs erfolgt fast ausschließlich über oberflächliche Venen. Kortiko-subkortikale AVMs drainieren ebenfalls überwiegend zur Hirnoberfläche, können aber auch mit dem tiefen venösen System verbunden sein. Kortiko-ventrikuläre (transzerebrale) AVMs können sich von der Basis an der Hirnoberfläche bis zur

Spitze an der Ventrikelwand erstrecken. Der venöse Abfluß transzerebraler AVMs kann sowohl über das tiefe als auch das kortikale Venensystem erfolgen [3].

**Abbildung 1a, b: Zerebrale Angiographie (1a, links) und kraniale Kernspintomographie (1b, rechts) eines Patienten mit links fronto-parietaler AVM als Beispiel einer kortikal gelegenen Malformation mit oberflächlicher Drainage (Pfeil).**



### 1.1.2 Tief lokalisierte AVMs

Rund 15 Prozent aller AVMs finden sich im Bereich von Basalganglien, weißer Substanz, Thalamus, Hirnstamm oder der langen Bahnen und weisen keinen Kontakt zur Hirnoberfläche auf [9,10]. Ihre arterielle Versorgung erfolgt überwiegend durch lenticulostriäre Gefäße. AVMs im Bereich der Stammganglien oder des Nucleus dentatus werden gelegentlich auch durch transkortikale Äste oberflächlicher Arterien gespeist. In der Regel ist eine ausschließlich tiefen venöse Drainage nachzuweisen, nur gelegentlich auch transzerebrale, oberflächlich endende Venen [3].

### 1.1.3 AVMs der Plexus chorioidei

Befinden sich die Läsionen im Bereich der ventrikulären Plexus, werden sie im wesentlichen von den Choroidalarterien, sowie durch subependymale Äste aus den basalen Hirnarterien gespeist. Die Drainage erfolgt in der Regel über paraventriculäre Venen zum tiefen Venensystem. Verbindungen zum kortikalen Venengeflecht über tranzerebrale Venen sind selten [3].

## **1.2 Epidemiologie zerebraler AVMs**

Es gibt bisher nur unzureichende bevölkerungsbasierte Daten zur Epidemiologie zerebraler AVMs. Die auf Autopsien beruhenden, zentrumsbasierten Prävalenzschätzungen streuen zwischen Werten von 5 und bis 613 AVMs pro 100.000 Personen [11,12,13,14,15,16]. Geht man von einer hypothetischen Rate von 10 AVMs pro 100.000 Patienten aus, wären MR-tomographische Querschnittsuntersuchungen von mindestens einer Million Personen notwendig, um hinreichend genaue Schätzwerte für die Prävalenz von AVMs zu erhalten [17].

Prospektiv gewonnene bevölkerungsbasierte Daten zur Inzidenz von AVM-Blutungen sind ebenfalls spärlich. In einer 27 Jahre umspannenden, retropektiven, bevölkerungsbasierten Studie (Olmsted County, Minnesota) lag die Inzidenz von Hirnblutungen als Folge einer intrakraniellen vaskulären Malformation bei 0,82 pro 100.000 Personen und Jahr (95% KI: 0,46 - 1,19) [18,19].

Für symptomatische AVMs wurde auf den Niederländischen Antillen zwischen 1980 und 1990 eine jährliche Inzidenz von 1,1 pro 100.000 Personen festgestellt. 16 der 17 Patienten mit AVMs wiesen eine intrakranielle Blutung auf. Bei einem unüblich hohen Anteil der AVM-Patienten (35%) dieser relativ isoliert lebenden und homogenen Population konnten hereditäre hämorrhagische Teleangiektasien (Rendu-Osler-Weber-Syndrom), ein autosomal dominant vererbtes Leiden, festgestellt werden [20]. Als weitere den Vergleich mit anderen Populationen erschwerende Besonderheit wurden bei 25% der Patienten mehr als eine AVM des Hirns gefunden [21].

Die New York Islands AVM Hemorrhage Study ist eine derzeit laufende, prospektive, bevölkerungsbasierte Studie, um die Inzidenz von AVM-Blutungen und damit assoziierten Morbiditäts- und Mortalitätsraten für die ca 10 Millionen Personen umfassende, durch die jeweiligen Postleitzahlenbezirke definierte Bevölkerung der "insulären" New Yorker Stadtteile Manhattan, Queens und Brooklyn sowie von Long Island festzustellen [22]. Bis Mitte 2001 - dies entspricht einem Studienzeitraum von 15 Monaten - waren 143 AVM-Patienten prospektiv detektiert worden. Das Durchschnittsalter dieser Patienten lag bei 36 Jahren, 50% davon waren Frauen. Bei 50 Patienten wurden erstmalig eine akute intrakranielle Blutung festgestellt. Die jährliche Inzidenz von AVM-Blutungen lag zum berichteten Zeitpunkt bei 0,42 pro 100.000 Personen (95% KI: 0,32 bis 0,55) [2].

Die Northern Manhattan Stroke Study (NOMASS) ist eine bevölkerungsbasierte prospektive Studie zur Inzidenz von Schlaganfällen in einem über Postleitzahlen definierten Gebiet im Norden Manhattans mit mehr als 130.000 Einwohnern unterschiedlicher ethnischen Gruppen. Alle stationär und nicht stationär aufgenommenen Fälle der über 20 Jährigen mit erstem Schlaganfallereignis werden erfasst und die Ergebnisse der CT bzw. MR-tomographischen und klinischen Untersuchungen systematisch erhoben [24]. Unter den 207 zwischen Mitte 1993 und Mitte 1997 in dieser Kohorte aufgetretenen Fälle inzidenter intrakranieller Blutungen fanden sich drei Patienten (1,4%), bei denen eine AVM als Ursache für die Blutung festgestellt werden konnte. Die jährliche Inzidenz für erstmalige AVM-Blutungen liegt damit für die angegebene Population bei 0,55 pro 100.000 Personen (95% KI: 0,11 - 1,61) [25].

### **1.3 Häufige klinische Manifestationsformen zerebraler AVMs**

Bezogen auf die Gesamtzahl neurologischer Erkrankungen handelt es sich bei symptomatischen AVMs um eher seltene Erkrankungen. Bevölkerungsbasierte Untersuchungen, haben gezeigt, dass nur etwa 1,4% aller Hirnblutungen eine zugrundeliegende AVM erwarten lassen [1,25]. In einer großen multizentrischen Studie über Patienten mit Subarachnoidalblutungen konnte gezeigt werden, dass letztere in 8,6% der Fälle auf eine AVM zurückzuführen waren [26].

Die am häufigsten angetroffenen klinischen Manifestationsformen von AVMs sind intrakranielle Blutungen, zerebrale Krampfanfälle, fokale neurologische Defizite und episodische Kopfschmerzen. Die Mehrzahl von AVMs scheint jedoch asymptomatisch zu sein. Bei einer Serie von 4530 konsekutiven krankenhausbasierten Autopsien fanden sich insgesamt 4,3% symptomatische und asymptomatische AVMs, wobei der Anteil symptomatischer AVMs bei lediglich 0,5% lag [14].

Intrakranielle Blutungen sind laut Mast et al., die eine Sekundäranalyse von 17 veröffentlichten Studien durchgeführt haben, mit 60% die häufigste Erstmanifestation von AVMs (Minimum: 30%, Maximum: 82%). [22,27]. Morbidität (unter 50%) und Letalität (0-15%) scheinen günstiger zu sein als bei intrakraniellen Hämorrhagien anderer Ursache [28,29,30]. Darauf weisen auch Analysen von Daten einer der AVM-Patientendatenbanken hin, die im weiteren Verlauf dieser Arbeit mit zwei weiteren Datenbanken verglichen werden soll: 84% (n=97) von 115 Patienten der Columbia AVM-Databank mit inzidenten AVM-Blutungen waren neurologisch unauffällig oder zumindest nicht behindert (Nachbeobachtungszeit durchschnittlich 16 Monate) [31].

Zerebrale Krampfanfälle stellen die zweithäufigste Erstmanifestation zerebraler AVMs dar. Hier ergab die Literaturanalyse von Mast et al. relative Häufigkeiten zwischen 16% und 53%. Rund 40% der prospektiv erfassten Patienten der Columbia AVM-Databank waren Anfallspatienten [27]. In mehr als der Hälfte aller Fälle kommen offenbar generalisierte Anfälle zur klinischen Erstmanifestation [32]. Die Häufigkeit von Wiederholungsanfällen unter entsprechender antiepileptischer Medikation ist gering: 86% aller Anfallspatienten der Columbia AVM-Databank blieben in einem mehrjährigen Beobachtungszeitraum anfallsfrei [32].

#### **1.4 Prädiktoren für Blutungsereignisse im Spontanverlauf zerebraler AVMs**

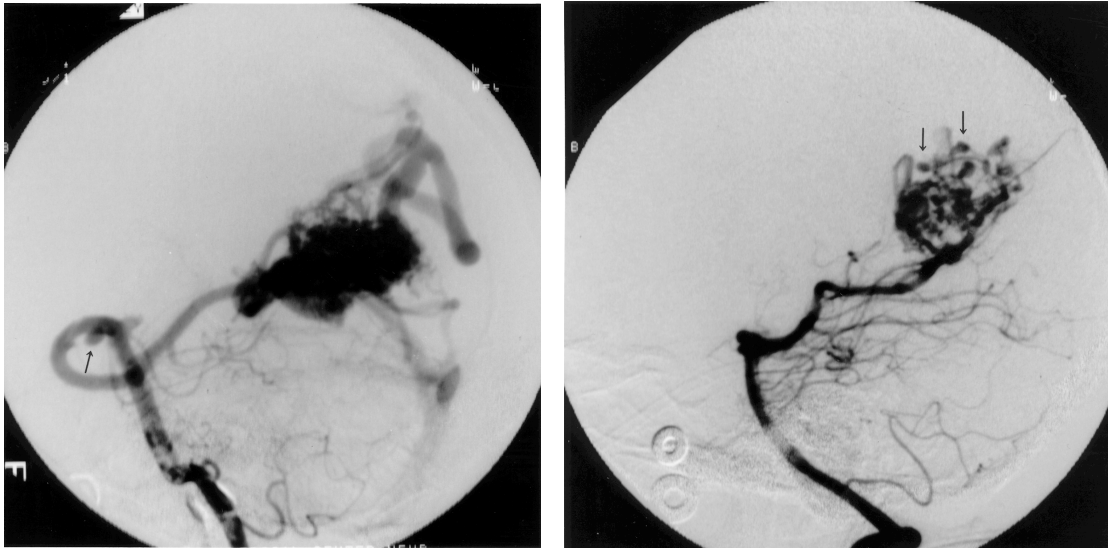
Als kritisches, die Prognose bestimmendes Ereignis bei AVM-Patienten wird das Auftreten einer intrakraniellen Blutung angesehen. In der Literatur wird das jährliche Blutungsrisiko für klinisch symptomatische AVMs mit 2 bis 4 Prozent angegeben [7,28,29,33,34,35]. Die gängige

Interpretation dieser Zahlen in der klinischen Praxis ist, dass nahezu jeder Patient im Laufe seines Lebens eine intrakranielle Blutung erleiden wird. Daraus resultiert, dass AVM-Patienten häufig interventionelle Eingriffe mit dem Ziel einer kompletten Obliteration oder Exstirpation der Malformation nahegelegt werden. Es liegen jedoch keine prospektive Langzeituntersuchungen an ausreichend großen, nicht selektierten, unbehandelten Stichproben vor, welche die vermutete hohe Wahrscheinlichkeit, eine intrakranielle Blutung zu erleben, belegen könnten. Die verfügbaren Daten stammen von retrospektiven Untersuchungen, kleinen, teilweise bereits interventionell behandelten Patientenkollektiven, oder decken nur wenige Jahre an Beobachtungszeitraum ab.

Dabei kann aufgrund der derzeitigen Datenlage für einen großen Teil zerebraler AVMs eine eher günstige Spontanprognose angenommen werden [36]. Für therapeutische Entscheidungen sind somit zusätzliche Informationen notwendig, die es ermöglichen diejenigen Patienten zu erkennen, bei denen ein erhöhtes Blutungsrisiko im Spontanverlauf tatsächlich zu erwarten ist. Erste Ansätze für eine mathematische Modellierung der individuellen Prognose des Blutungsrisikos anhand bekannter Risikofaktoren, die eine regelbasierte Abwägung von Blutungs- und Behandlungsrisiko ermöglichen würden, sind im Rahmen der Bemühungen um die Durchführung eines Assured Allocation Trials für AVM-Patienten entstanden [6,37,38,39]

Bei bis zu 50% der AVM-Patienten lassen sich mit Hilfe der super-selektiven Angiographie AVM-assoziierte Aneurysmen nachweisen [40]. Aneurysmen werden als eine unabhängige Determinante eines erhöhten AVM-Blutungsrisikos angesehen [41,42,43,44].

**Abbildung 2a, b: Zerebrale Angiographien von zwei Patienten mit AVM-assoziierten arteriellen Aneurysmen. Abbildung 3a (links) zeigt die angiographische Darstellung eines beerenförmigen Aneurysmas auf einer zuführenden Arterie (Pfeil). Abbildung 3b (rechts) zeigt multiple intranidale Aneurysmen (Pfeile) in der früh-arteriellen Angiographie-Phase.**



Häufig beobachtet werden außerdem Knickbildungen und Ektasien im venösen und arteriellen Gefäßsystem der AVM, die möglicherweise ebenfalls ein erhöhtes Blutungsrisiko implizieren [45]. Als weitere morphologische und hämodynamische Determinanten eines erhöhten Blutungsrisikos werden die Drainage durch tiefe Venen, die Größe der AVM, venöse Stenosen, und erhöhte Drücke in zuführenden arteriellen Gefäßen [41,46,47,48,49] angesehen.

Bislang konnte nicht geklärt werden, ob die größere Häufigkeit initialer Hämorrhagien bei kleinen AVMs mit einem Durchmesser von unter 2,5cm das Resultat eines tatsächlich höheren absoluten Risikos ist oder die kausale Verknüpfung zwischen der Größe der AVM und dem Auftreten anderer Präsentationsmodi - wie zum Beispiel Krampfanfälle - hier interveniert [42,44,50,51,52].

Ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten einer Rezidivblutung ist die Erstmanifestation der AVM in Form einer intrakraniellen Blutung. Verschiedene Untersuchungen, die retrospektiv

erfolgten, auf einer eher kleinen Stichprobe basierten oder Patienten betrafen, die bereits interventionell behandelt worden waren, gaben Hinweise darauf, dass das jährliche Blutungsrisiko bei Patienten, bei denen die Erstmanifestation der AVM in Form einer Blutung erfolgte, zwei- bis fünfmal so hoch ist, wie bei Patienten ohne initiale AVM-Blutung [7,53,54]. Dieser Zusammenhang konnte durch die erstmals prospektiv erhobenen Daten der Columbia AVM Data Bank bestätigt werden, die ein 18-prozentiges Rezidivblutungs-Risiko innerhalb des ersten Jahres nach dem primären Blutungsereignis nachweisen konnten [52]. Die Assoziation von tiefer venöser Drainage und hohen arteriellen Drucken in zuführenden Gefäßen mit Blutungen ist bislang nur für die Erstmanifestation gezeigt worden [55]. Ob diese Faktoren auch für Blutungen im Spontanverlauf nach Diagnosestellung relevant sind, ist nicht bekannt.

## **1.5 Therapien und Komplikationsraten**

### **1.5.1 Operation**

Die älteste und am besten etablierte Behandlungsoption für zerebrale AVMs ist die neurochirurgische Exstirpation. Die Operationen sind im Allgemeinen aufwendig, da zunächst jedes einzelne zuführende und anschließend jedes drainierende Gefäß vor dem Entfernen der Malformation mikrochirurgisch identifiziert und legiert werden muss, ohne die Blutzufuhr der benachbarten Hirnareale zu unterbinden. Ein Rezidiv nach einer erfolgreichen Operation ist bei einer kompletten Resektion der AVM eher selten [56,57].

Verschiedene Indizes zur Abschätzung des chirurgischen Behandlungsrisikos wurden entwickelt. Der bekannteste und am besten etablierte von ihnen ist die sogenannte "Spetzler-Martin Skala" [58]. Anhand der Variablen AVM-Größe (max. Durchmesser: < 3cm, 3-6cm, > 6cm), tiefe venöse Drainage (rein kortikal oder unter Beteiligung innerer Hirnvenen) und Lokalisation (bezogen auf funktionell bedeutsame, "eloquente" Hirnareale: sensomotorischer, visueller und Sprachkortex, Thalamus, Hypothalamus, Capsula interna, Hirnstamm, Kleinhirnkerne und zerebelläre Pedunculi) werden den AVMs dabei bis zu 5 Punktwerte (Größe: <3cm = 1, 3-6cm = 2, >6cm = 3 Punkte; venöse Drainage durch innere Hirnvenen: 1 Punkt;



eloquentes Hirnareal: 1 Punkt) additiv zugeordnet (Tabelle 1). Mit ansteigender Punktzahl nehmen perioperative Morbidität und Mortalität zu [58,59].

**Abbildung 3: Zerebrale Angiographie eines Patienten mit rechts-paramedianer AVM (Nidusdurchmesser 3,5 cm) im Bereich des sensomotorischen Kortex (=eloquentes Hirnareal). Die venöse Drainage erfolgt über oberflächliche (schwarzer Pfeil) und tief (weißer Pfeil) drainierende Venen. Der errechnete Wert auf der Spetzler-Martin Skala ergibt 4 Punkte.**



Es wird vermutet, dass der prädiktive Wert der Spetzler-Martin Skala für postoperative Defizite hauptsächlich durch die Größe der AVM bestimmt wird [60]. Einerseits hat der AVM-Durchmesser das relativ größte Gewicht bei der Berechnung des Index, andererseits dürften größere AVMs auch eine größere Wahrscheinlichkeit aufweisen, eloquente Hirnareale mitzubetreffen. Die Aussage der Spetzler-Martin Skala würde sich entsprechend darauf reduzieren, dass kleine AVMs ein geringeres operatives Risiko haben als größere Malformationen.

**Tabelle 1: Spetzler-Martin Skala**

<b>Eigenschaft</b>	<b>Punkte</b>
Größe der AVM	
Klein (max. Durchmesser < 3cm)	1
Mittel (max. Durchmesser 3 - 6cm)	2
Groß (max. Durchmesser > 6cm)	3
AVM-Lokalisation	
Nicht eloquent	0
Eloquent*	1
Venöse Drainage	
Nur oberflächlich	0
Tief, tief und oberflächlich	1

\* Sensomotorischer und visueller Kortex, Sprachkortex, Thalamus, Hypothalamus, innere Kapsel, Hirnstamm, Kleinhirnerne und zerebelläre Pedunkel [58]

Um unabhängige und bezüglich des Einflusses der AVM-Größe bereinigte Ergebnisse für die genannten und weitere Faktoren zu erhalten, können multivariate Analyseverfahren verwendet werden. Hartmann et al. setzten bei einer prospektiven Serie von 124 Patienten als multivariates Verfahren die logistische Regression ein und fanden heraus, dass weibliches Geschlecht, AVM-Größe und Drainage über innere Venen einen signifikanten Einfluß auf den postoperativen *outcome* ausübten, das Alter der Patienten und die Lokalisation der AVM (d.h. die Eloquenz) hingegen nicht [60].

In der Praxis spielen multivariate Überlegungen eine geringe Rolle. Üblicherweise wird eine vereinfachte Form der Spetzler-Martin Skala eingesetzt, die auf einer Dichotomisierung des Operationsrisikos beruht. AVMs mit Spetzler-Martin Werten bis 3 sind mit Komplikationsraten von bis zu 3% assoziiert, Werte von 4 und 5 prognostizieren dagegen Komplikationsraten von bis zu 20% [59]. Andere Skalen zur Einschätzung des operative Risikos, führen zu vergleichbaren Prognosen wie die Spetzler-Martin Skala [61]. Für die nicht-chirurgischen interventionellen Therapieverfahren wie endovaskuläre Embolisation oder Bestrahlungstherapie sind bislang keine mit der Spetzler-Martin Skala vergleichbare prädiktiven Klassifikationen des Behandlungsrisikos entwickelt worden.

### 1.5.2 Endovaskuläre Verfahren

Die Schwierigkeiten bei der Operation größerer AVMs, tiefsitzende und chirurgisch schwer erreichbare zuführende Gefäße zu legieren, führte zur raschen Weiterentwicklung endovaskulärer Behandlungsmethoden.

Ziel dieser Verfahrens ist es, entweder die AVM durch endovaskulären Teilverschluss für die chirurgische Behandlung zugänglicher zu machen, oder die AVM komplett auf diesem Wege zu obliterieren. Durch einen Katheter wird dazu ein Klebstoff appliziert, der das Gefäßlumen zuführender Gefäße verschließt. Mikrokatheter ermöglichen es dabei, bis in den AVM-Nidus vorzudringen. Die Auswirkungen der Klebstoff-Embolisation können im Vorfeld durch das Einspritzen lokaler Anästhetika in die zuführenden Gefäße und den Nidus (superselektiver Wada-Test) evaluiert werden [62,63]. Auf diese Weise soll vermieden werden, dass es zum Verschluss von Arterien kommt, die neben der AVM auch funktionstragendes Hirngewebe versorgen (sogenannte en-passage feeder).

Daneben ermöglichen endovaskuläre Verfahren auch die Embolisation von Aneurysmen, die präoperative Größenreduktion von AVMs und die Bestimmung von Blutdruck sowie Flussgeschwindigkeit in den zuführenden Gefäßen [55,64,65,66]. Die Suche nach verbesserten okklusiven Wirkstoffen [67,68,69,70] und die Etablierung neuer Techniken wie den transvenöse Ansatz oder die Herbeiführung eines kurzfristigen adenosin-induzierten Herzstillstandes [71,72] sollen eine immer genauere Positionierung des Klebstoffes in der Fistel ermöglichen.

### 1.5.3 Bestrahlung

Als dritte Behandlungsform neben der neurochirurgischen Operation und den endovaskulären Techniken hat sich die Bestrahlungstherapie etabliert [73,74,75,76]. Derzeit verwendete Standardverfahren basieren auf Gamma-Knife-Systemen oder medizinischen Linearbeschleunigern. Behandlungsstandard ist der Einsatz stereotaktische Rahmen als Zielsystem sowie von bildgebenden Verfahren [77,78]. Das Ziel der Radiotherapie ist die Obliteration der AVM, wobei die therapeutisch beabsichtigte Gewebeschädigung idealerweise

auf den AVM-Nidus begrenzt ist. Üblicherweise wird eine Einzeldosis verabreicht, die höher als die zur Bekämpfung von Hirntumoren eingesetzten Dosen ist [4]. Berichtet werden angiographisch kontrollierte Obliterationsraten von 40% - 80% in einem Zweijahreszeitraum [79].

Eine vorherige Reduktion des Nidus durch Embolisationen kann die Chancen auf eine erfolgreiche Strahlentherapie erhöhen, da ein kleiner Nidus und eine geringe Anzahl drainierender Venen als Prädiktoren für eine erfolgreiche Obliteration der AVM gelten [80,81]. Prädiktoren für das Fehlschlagen der Therapie sind dagegen AVMs mit einem großen Umfang, eine erhöhte Anzahl von drainierenden Venen und Fehler bei der Bestimmung der Größe und der Form des Ziels [80,82].

Hinweise auf eine wirkungsvolle Behandlung sind morphologische Änderungen, die sich frühestens 6 bis 18 Monate nach erfolgter Bestrahlung angiographisch nachweisen lassen [83,84]. Ein klinischer Effekt der Behandlung, der bereits in den ersten Monaten nach der Bestrahlung beobachtet wurde, scheint in dem verringerten Auftreten von Krampfanfällen zu bestehen [85,86].

#### 1.5.4 Behandlungsrisiken

Die Risiken der AVM-Therapie sind bisher nur in nicht-kontrollierten, zumeist retrospektiven Analysen und kleinen Patientengruppen beschrieben worden.

Mit Hilfe einer computergestützten Literaturrecherche wissenschaftlicher Publikationen fanden Mast et al. insgesamt 16 Arbeiten, die neben ausreichenden Angaben zu durchgeführten Therapien und deren Komplikationen auch Stichprobengrößen von 45 oder mehr Patienten aufwiesen. 16 Prozent der insgesamt 1510 AVM-Patienten erlitten Komplikationen (Spannweite 2 - 41 Prozent), davon 7 Prozent bleibende neurologische Defizite (Spannweite 1 - 20 Prozent). In einem Prozent der Fälle war ein letaler Ausgang der therapeutischen Interventionen (Spannweite 0 - 6 Prozent) zu verzeichnen.

Für die neurochirurgische AVM-Therapie ergibt sich eine Rate von 8 Prozent (Spannweite 7 - 9 Prozent) und für endovaskuläre Embolisationen eine Rate von 10 Prozent (Spannweite 4 - 18 Prozent) irreversibler neurologischer Komplikationen einschließlich der Letalität [3]. Neue prospektiv erhobene Daten von der Columbia AVM Datenbank ergeben jedoch ein geringeres Risiko von 2% für endovaskuläre Embolisationen dieses Zentrums [87].

Die vergleichsweise niedrige berichtete Komplikationsrate von drei Prozent (Spannweite 1 - 5 Prozent) für Bestrahlungen muss wegen den erst im langfristigen Verlauf erkennbaren Komplikationen mit Zurückhaltung interpretiert werden. Sie erlaubt - insbesondere unter Berücksichtigung der im Folgenden dargestellten aktuellen Studienlage - nicht den Schluss, dass es sich hierbei tatsächlich um die risikoärmere Therapie handelt [3].

So bleibt das Risiko einer Blutung auch nach der Behandlung solange bestehen, bis die Malformation vollständig obliteriert ist. Eine vor kurzem durchgeführte Sekundäranalyse von 2000 Fällen über einen Beobachtungszeitraum von insgesamt 3000 Patientenjahren kommt zu dem Schluss, dass die Radiochirurgie die jährliche Blutungswahrscheinlichkeit der Patienten möglicherweise sogar erhöht [78]. Andere, möglicherweise gesundheitsschädigende Auswirkungen der Bestrahlung sind Nekrosen, Zystenbildung und Stenosen intrakranieller Arterien, wobei das Risiko mit der Strahlendosis und bei tiefer Lokation der AVM zunimmt [88,89,90,91,92,93]. Bei einer kürzlich durchgeführten multizentrischen Studie wurde eine Gruppe von 102 aus insgesamt 1255 radiotherapeutisch behandelten Patienten untersucht, die als Folge der Strahlentherapie neurologische Defizite aufwiesen. Es wurde festgestellt, dass die Behandlungserfolge bei Patienten mit reversiblen Nebenwirkungen sehr viel höher waren als bei Patienten, die durch die Bestrahlung bleibende Defizite entwickelten [90]. Eine jüngst veröffentlichte Sekundäranalyse von 111 Artikeln, die Häufigkeiten eines permanenten neurologischen Defizits berichten, stellt fest, dass die Komplikationsraten der Strahlentherapie letztlich denen der neurochirurgischen AVM-Therapie bzw. der endovaskulären Embolisationen entsprechen [94].

## **1.6 Fragestellung**

### **1.6.1 Zusammenfassung**

Bei AVMs findet wie bei anderen seltenen Erkrankungen prospektive klinische Forschung häufig nicht bevölkerungsbasiert statt. Für klinische Forschung relevante Fallzahlen entstehen in der Regel nur bei jenen Institutionen, die als tertiäre Zuweisungszentren auf die Behandlung einer solchen Erkrankung spezialisiert sind. Bedingt durch den hohen Spezialisierungsgrad auf die Erkrankung geht der unmittelbare Bezug zur Wohnbevölkerung jedoch verloren, was sich schon daran zeigen mag, dass der Verlauf der Erkrankung häufig erst ab dem Zeitpunkt der Erstpräsentation des Patienten dokumentiert werden kann.

Es ist anzunehmen, dass im Vorfeld der Erstpräsentation - in der Zuweisungspraxis - bei tertiären Zuweisungszentren Selektionsmechanismen wirksam werden, welche die Zusammensetzung der Patientenkollektive nachhaltig beeinflussen. Sind Zentren dadurch charakterisiert, dass sie Behandlungsmethoden einsetzen, die nur für bestimmte demographisch, morphologisch oder klinisch abgrenzbare Teilpopulationen indiziert sind, können Aussagen auf der Basis von dort erhobenen Daten mit einem Zuweisungsbias behaftet sein, der mit der Spezialisierung des jeweiligen Zentrums eng kausal verknüpft ist. Dies ist auch bei AVMs zu vermuten, da hier verschiedene, teils konkurrierende, teils komplementäre Behandlungsoptionen gegeben sind.

Fehlen wie im vorliegenden Fall der AVMs bevölkerungsbasierte Studien, deren Parameter in demographischer, morphologischer und klinischer Hinsicht als Goldstandard dienen könnten, ist es schwierig, das Vorliegen eines Zuweisungsbias in einem Datensatz aus einem einzelnen spezialisierten Zuweisungszentrum zu erkennen. Der dezentrale Ansatz der zentrumsbasierten klinischen Forschung an sich ist neben dem Zuweisungsbias eine potentielle Quelle von Varianz zwischen den Zentren. Vergleichbare Analyseergebnisse aus unterschiedlichen Zentren wären jedoch gerade bei den AVMs dringend erforderlich, da die interventionelle Grundannahme, jede AVM sei gleichermaßen therapiebedürftig, offensichtlich durch differenziertere Einschätzungen

von Lebenszeitrisko und gegenüberstehendem methodenspezifischen Behandlungsrisiko in Frage gestellt wird.

Selbst wenn von verschiedenen Zentren vordergründig dieselben Parameter erhoben wurden, stellte sich dennoch die Frage nach der Vergleichbarkeit der Information in unabhängig voneinander agierenden Datenbanken. Die Natur der quantitativen Datenerhebung bringt es mit sich, dass mit dem Einsatz dieser Datenbanken eine gewisse Standardisierung der erhobenen Daten einhergeht. Es ist anzunehmen, dass dieser notwendige Reduktionsprozess auch bei im Grunde vorhandener Einigkeit über relevante Parameter bei voneinander unabhängigen Datenbankbetreibern in unterschiedlicher Weise und mit unterschiedlicher Schwerpunktbildung erfolgt. Aber auch im Erhebungsprozess liegt im Hinblick auf Art und Umfang der Qualitätssicherungsmaßnahmen eine potentielle Quelle für Varianz zwischen den Datenbanken.

#### 1.6.2 Zielsetzung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, Art und Ausmaß der Varianz von forschungsrelevanten Parametern bei verschiedenen AVM-Datenbanken festzustellen, die Patientendatensätze aus einem oder mehreren, auf die Behandlung der AVMS spezialisierten Zuweisungszentren zu erfassen, die Ursachen der Varianz zu identifizieren und Möglichkeiten zur statistischen Korrektur eventuell gefundener Abweichungen aufzuzeigen. Folgende Fragen sollen in dieser Arbeit untersucht werden:

1. Lassen sich zwischen den aus fünf verschiedenen Regionen stammenden Datensätzen signifikante Unterschiede bezüglich relevanter demographischer, morphologischer und klinischer Parameter feststellen, die auf das Vorliegen eines Zuweisungsbias oder von divergierenden Standards der Datenerhebung hinweisen?
2. Lässt sich mit geeigneten multivariaten statistischen Analyseverfahren ein Einfluss intervenierender Variablen auf die pro Zentrum beobachteten demographischen, morphologischen und klinischen Parameter feststellen und gegebenenfalls korrigieren?

3. Lassen sich die unterschiedlichen Standards der Datenbankbetreiber und die daraus resultierenden Unterschiede in der Qualität der Datenerhebung über eine multivariate modellbasierte Analyse fehlender Werte nachweisen?