

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

publiziert bei:  **AWMF online**
Portal der wissenschaftlichen Medizin

Zerebrale Gefäßmalformationen (arteriovenöse Malformationen, arteriovenöse Fisteln, Kavernome)

Entwicklungsstufe: S1

Federführend: Prof. Dr. Holger Poppert, München

**Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der
Deutschen Gesellschaft für Neurologie**

Disclaimer: Keine Haftung für Fehler in Leitlinien der DGN e. V.

Die medizinisch-wissenschaftlichen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) e. V. sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte und Ärztinnen zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die „Leitlinien“ sind für Ärzte und Ärztinnen rechtlich nicht bindend; maßgeblich ist immer die medizinische Beurteilung des einzelnen Untersuchungs- bzw. Behandlungsfalls. Leitlinien haben daher weder – im Fall von Abweichungen – haftungsbegründende noch – im Fall ihrer Befolgung – haftungsbefreiende Wirkung.

Die Mitglieder jeder Leitliniengruppe, die Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften e. V. und die in ihr organisierten Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, wie die DGN, erfassen und publizieren die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt – dennoch können sie für die Richtigkeit des Inhalts keine rechtliche Verantwortung übernehmen. Insbesondere bei Dosierungsangaben für die Anwendung von Arzneimitteln oder bestimmten Wirkstoffen sind stets die Angaben der Hersteller in den Fachinformationen und den Beipackzetteln sowie das im einzelnen Behandlungsfall bestehende individuelle Nutzen-Risiko-Verhältnis der Patientin/des Patienten und ihrer/seiner Erkrankungen vom behandelnden Arzt oder der behandelnden Ärztin zu beachten! Die Haftungsbefreiung bezieht sich insbesondere auf Leitlinien, deren Geltungsdauer überschritten ist.

Version 1

AWMF-Versionsnr.: 5.0

Vollständig überarbeitet: 18.01.2023

Gültig bis: 17.01.2028

Kapitel: Vaskuläre Erkrankungen

Zitierhinweis

Poppert H. et al., Zerebrale Gefäßmalformationen, S1-Leitlinie, 2023,
in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. Leitlinien für
Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online:
www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am TT.MM.JJJJ)

Korrespondenz

holger.poppert@helios-gesundheit.de

Im Internet

www.dgn.org

www.awmf.org

Herausgeber

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Beteiligte Fachgesellschaften

- Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC)
- Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR)
- Österreichische Gesellschaft für Neurologie (ÖGN)
- Schweizerische Neurologische Gesellschaft (SNG)

Redaktionskomitee

- Prof. Dr. Ronny Beer, Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität, Innsbruck (ÖGN)
- Prof. Dr. Joachim Berkefeld, Institut für Neuroradiologie, Klinikum der Goethe-Universität Frankfurt (DGNR)
- Prof. Dr. Dr. Jürgen Debus, Radioonkologie und Strahlentherapie, Universitätsklinikum Heidelberg
- PD Dr. Laila König, Radioonkologie und Strahlentherapie, Universitätsklinikum Heidelberg
- Prof. Dr. Katja Menzler, Epilepsiezentrum Hessen, Klinik für Neurologie, Philipps-Universität Marburg
- Prof. Dr. Jan Gralla, Universitätsinstitut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Inselspital, Bern (SNG)
- Prof. Dr. Oliver Müller, Neurochirurgische Klinik, Klinikum Dortmund (DGNC)
- Prof. Dr. Holger Poppert, Neurologische Klinik, Helios Klinikum München West; Neurologische Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München
- Prof. Dr. Felix Rosenow, Epilepsiezentrum Frankfurt Rhein-Main, Klinik für Neurologie am Universitätsklinikum Frankfurt
- Prof. Dr. I. Erol Sandalcioglu, Universitätsklinik für Neurochirurgie, Universitätsklinikum Magdeburg (DGNC)
- Prof. Dr. Dirk Sander, Abteilung Neurologie und Abteilung für neurologische Früh- und weiterführende Rehabilitation, Benedictus Krankenhaus Feldafing GmbH & Co. KG
- Prof. Dr. Ulrich Sure, Klinik für Neurochirurgie und Wirbelsäulenchirurgie, Universitätsklinikum Essen (DGNC)

Inhalt

1	Arteriovenöse Malformation (AVM)	5
1.1	Was gibt es Neues?	5
1.2	Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick	5
1.3	Definition und Klassifikation	5
1.4	Diagnostik	8
1.5	Therapie	11
2	Durale arteriovenöse Fistel (DAVF)	20
2.1	Was gibt es Neues?	20
2.2	Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick	21
2.3	Definition und Klassifikation	21
2.4	Diagnostik	23
2.5	Therapie	25
3	Kavernom	30
3.1	Was gibt es Neues?	30
3.2	Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick	30
3.3	Definition und Klassifikation	31
3.4	Diagnostik	31
3.5	Therapie	33
4	Finanzierung der Leitlinie	37
5	Methodik der Leitlinienentwicklung	37
5.1	Zusammensetzung der Leitliniengruppe, Beteiligung von Interessengruppen	37
5.2	Recherche und Auswahl der wissenschaftlichen Belege	37
5.3	Verfahren zur Konsensfindung	38
5.4	Empfehlungsgraduierung	38
5.5	Erklärung und Prüfung von Interessen	38
	Literatur	40

1 Arteriovenöse Malformation (AVM)

1.1 Was gibt es Neues?

Die Datenakquisition der ersten und bisher einzigen prospektiven Therapiestudie zur Behandlung unrupturierter zerebraler arteriovenöser Malformationen (ARUBA) wurde inzwischen komplett abgeschlossen und Follow-up-Daten wurden publiziert. Die aktuellen Daten bestätigen die Ergebnisse der früheren Auswertung mit einem hohen Risiko der invasiven Therapien. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse wird weiterhin kontrovers diskutiert. In jedem Fall muss die Indikationsstellung zu einer invasiven Therapie nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Analyse und interdisziplinär abgestimmt erfolgen. Aufgrund des hohen kumulativen Blutungsrisikos kann eine Behandlungsindikation nicht rupturierter AVM besonders für jüngere Patientinnen und Patienten mit für eine Therapie günstig gelegenen AVM (Spetzler-Grad I und II, Spetzler-Ponce A) diskutiert werden.

1.2 Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Patientinnen und Patienten, bei denen eine zerebrale AVM nachgewiesen wurde, sollten nach Möglichkeit ein Krankenhaus aufsuchen, in dem Neurochirurginnen und Neurochirurgen, Neuroradiologinnen und Neuroradiologen, Strahlentherapeutinnen und Strahlentherapeuten sowie Neurologinnen und Neurologen mit dem Krankheitsbild vertraut sind und interdisziplinäre Behandlungskonzepte verfolgen.
- Bei blutungssymptomatischen Pat. sollte aufgrund des hohen Risikos einer frühen Rezidivblutung die Entscheidung über eine invasive Behandlung dringlich geklärt werden.
- Zur genauen Beurteilung des Blutungsrisikos sollte immer eine DSA erfolgen.
- Eine invasive Therapie sollte auf die vollständige Elimination der AVM aus der zerebralen Zirkulation abzielen.
- Bei Pat., bei denen eine medikamentenrefraktäre Epilepsie vorliegt, sollte, wenn möglich, neben der Elimination der AVM auch die zusätzliche Resektion von epileptogenen Kortexarealen erfolgen.

1.3 Definition und Klassifikation

Begriffsdefinitionen

Bei der zerebralen AVM handelt es sich um eine Gefäßfehlbildung, die aus Kurzschlussverbindungen zwischen zerebralen Arterien und Venen ohne zwischengeschaltetes Kapillarbett besteht. Das aus erweiterten Kanälen bestehende zentrale Gefäßknäuel wird als Nidus bezeichnet. Die Prävalenz beträgt um 10–18 pro 100.000 [1, 2].

Klassifikationen

Da das Risiko der operativen Behandlung wesentlich von dem Nidusdurchmesser und der Art der Venendrainage bestimmt wird, ist das Einteilungsverfahren nach Spetzler und Martin bzw. die

vereinfachte, 3-teilige Klassifikation nach Spetzler und Ponce hilfreich [3, 4] (► Tabellen 1 & 2): Große AVM und solche mit tiefer Venendrainage haben eine hohe Gradzahl und weisen damit ein hohes operatives Risiko auf. Als „tiefe Venendrainage“ wird eine Drainage bezeichnet, bei der ein Teil oder der gesamte Abfluss durch das tiefe venöse System erfolgt, wie z. B. über die innere Hirnvene, die Vena basalis oder die Venae cerebri internae.

Die Spetzler-Martin-Klassifikation weist bezüglich des OP-Risikos nur geringe Unterschiede zwischen den Graden I und II sowie IV und V auf, die jeweils in der vereinfachten Fassung nach Spetzler und Ponce zu einer Gruppe zusammengefasst wurden [4]. Weitere Klassifikationen haben die angiographisch nachgewiesene Angioarchitektur zur Grundlage und sollen nachvollziehbar für die Therapieplanung wichtige Kriterien zusammenfassen [5].

Für die Radiochirurgie wurden ähnliche Klassifikationen entwickelt, die eine Vorhersage des Behandlungserfolgs erlauben, z. B. SRS-specific radiosurgery-based AVM score (RBAS), Virginia radiosurgery AVM scale (VRAS), Heidelberg score und and proton radiosurgery AVM scale (PRAS) [6–10].

Tabelle 1. AVM-Einteilung nach Spetzler u. Ponce (2011).

Klasse	Spetzler-Martin-Grad
A	I & II
B	III
C	IV und V

Tabelle 2. AVM-Einteilung nach Spetzler u. Martin (1986). Die Summe der Punkte entspricht der Gradzahl

AVM-Einteilung			
Größe	< 3 cm	3–6 cm	> 6 cm
Punkte	1	2	3
Lage	nicht eloquent		eloquent
Punkte	0		1
Venöse Drainage	oberflächlich		tief
Punkte	0		1

Symptomatik

AVM werden immer häufiger zufällig im Rahmen der schnittbilddiagnostischen Abklärung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS) diagnostiziert (inzidentelle AVM).[11]

Symptomatisch werden AVM meist zwischen dem 20. und dem 40. Lebensjahr. Das mit über 50 % am häufigsten auftretende Symptom ist die intrazerebrale Blutung. Etwa ein Drittel der Pat. entwickelt als Initialsymptom epileptische Anfälle, die im Verlauf nicht selten medikamentenrefraktär sind. Weitere Symptome können Kopfschmerzen, fokale-neurologische Ausfälle oder selten ein

pulssynchrones Ohrgeräusch sein [2, 12–15]. In sehr seltenen Fällen kann es durch eine venöse Kongestion zum Pseudotumor cerebri kommen [16].

Blutung

Die Inzidenz jeglicher zerebraler Blutungen betrug in der ARUBA-Studie 2,3 % pro Jahr für Pat. mit unrupturierten AVM in der konservativ behandelten Gruppe, hierunter fielen also auch nicht AVM-assoziierte Ereignisse [17]. In einer Metaanalyse betrug das jährliche Rupturrisiko über 10 Jahre 1,3 % für bisher unrupturierte Läsionen und 4,8 % für bereits rupturierte AVM [18].

Attribute, die mit einem höheren Blutungsrisiko assoziiert sind, waren in dieser und weiteren Untersuchungen:

- frühere Blutung (etwa 3-fach erhöhtes Risiko) [18, 19]
- Alter (Risikosteigerung um den Faktor 1,3 pro Dekade) [18]
- weibliches Geschlecht (Faktor ca. 1,5) [18, 19]
- eine ausschließlich tiefe venöse Drainage (Faktor 1,6–3,4) [18–20]
- tiefe und infratentorielle Lokalisation (Faktor 2,5) [19, 21]
- assoziierte Aneurysmen (Faktor 1,8) [19]

Interessanterweise bestätigte sich die Größe einer AVM nicht als Risikomarker für ein erhöhtes Blutungsrisiko in den größeren Untersuchungen. Der wichtigste Risikomarker ist die stattgehabte Blutung, wobei das Risiko zeitnah nach dem Ereignis besonders erhöht zu sein scheint: In einer Untersuchung von Halim et al. betrug das Risiko einer Re-Blutung im ersten Jahr nach dem Indexereignis 7% im Vergleich zu 3% in den Folgejahren. Insgesamt war das Risiko 3,6-fach erhöht im Vergleich zu nicht gebluteten Malformationen [22].

Ohne Risikofaktoren wie stattgehabte Blutung, tiefe Lage, tiefe venöse Drainage und höheres Lebensalter beträgt die jährliche Blutungsrate 0,9 % (Analyse unter Berücksichtigung von 622 Pat. der Columbia AVM Database [23]), die Kombination der blutungsspezifischen Risikofaktoren (stattgehabte Blutung aus der AVM, tiefe Lage der AVM, tiefe venöse Drainage der AVM) ergibt eine jährliche Blutungsrate von 34,4 %.

Die Inzidenz eines permanenten neurologischen Defizits durch eine zerebrale AVM liegt bei 1–3 % pro Jahr und bei 10–30 % pro Blutung [24–29]. AVM-Blutungen gehen somit weniger häufig mit schwerer Behinderung oder lebensgefährlichen Zuständen einher als vergleichbare hypertensive Massenblutungen [23].

Schwangerschaft und Geburt scheinen nicht mit einem erhöhten Risiko einer Blutung assoziiert zu sein [30].

Ein Teil der AVM-assoziierten intrakraniellen Blutungen ist auch durch prä- oder intranidal gelegene Aneurysmen bedingt. Dies spielt insbesondere bei rupturierten AVM in der hinteren Schädelgrube eine Rolle, wo assoziierte Aneurysmen zahlreicher und größer sind als bei supratentoriellen AVM [31].

Epileptische Anfälle

In einer prospektiven populationsbasierten Studie unter Einschluss von 229 neu diagnostizierten AVM betrug das 5-Jahres-Risiko eines ersten epileptischen Anfalls 8 %, wenn keine vorherige intrakranielle Blutung oder ein fokales neurologisches Defizit vorlag; bei Präsentation mit intrakranieller Blutung oder fokalem neurologischem Defizit betrug das Risiko 23 % [32].

Weitere Attribute, die mit dem Auftreten epileptischer Anfälle für AVM assoziiert zu sein scheinen, sind eine kortikale Beteiligung, eine temporale Lokalisation, eine oberflächliche venöse Drainage und ein Nidusdurchmesser > 3 cm [33–36].

In der ARUBA-Studie fand sich eine Rate epileptischer Anfälle von 14,2 pro 100 Patientenjahre in der konservativ behandelten Gruppe und lag damit signifikant niedriger als in der Interventionsgruppe mit 20,3 Anfällen pro 100 Patientenjahren [17].

Nach einer aktuellen Übersichtsarbeit scheint die Rate anfallsfreier Patientinnen und Patienten nach einer Resektion der AVM mit 73,0 % signifikant höher zu liegen als nach einer stereotaktischen Strahlentherapie mit 46,4 % anfallsfreien Pat. oder einer Embolisation mit 44,6 % anfallsfreien Pat. [37]. Eine weitere Übersichtsarbeit und Metaanalyse kam zu ähnlichen Ergebnissen [38]. Allerdings sind die Daten nur eingeschränkt aussagekräftig, da bei vielen Pat. mehrere Methoden kombiniert wurden und relevante Einflussfaktoren wie die Lage der AVM, das komplette Ausschalten der AVM oder die Beobachtungsdauer nicht mit erfasst wurden. Darüber hinaus spielt die unterschiedliche Pathophysiologie von epileptischen Anfällen bei unrupturierten vs. rupturierten AVM eine Rolle für das Outcome hinsichtlich der Anfallsfreiheit. So wurde Anfallsfreiheit in oben genanntem Review nach stereotaktischer Strahlentherapie nur unrupturierter AVM mit 60,5 % häufiger erreicht als bei Berücksichtigung auch der rupturierten AVM (46,4 %).

Es ist nicht klar, ob das Auftreten von bilateral tonisch-klonischen Anfällen, die zu einer massiven Blutdrucksteigerung führen können, mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergeht.

AVM-assoziierte Epilepsien werden als fokale strukturelle Epilepsien vaskulärer Ätiologie klassifiziert.

Kopfschmerzen

In der ARUBA-Studie wurden unter konservativer und unter interventioneller Behandlung gleichermaßen nahezu 25 Kopfschmerzereignisse pro 100 Patientenjahre dokumentiert [17].

1.4 Diagnostik**Bildgebung***Computertomographie*

Für die Notfalldiagnostik bei Patientinnen und Patienten mit akuter intrakranieller Blutung ist in der Regel eine CT mit CT-Angiographie (CTA) ausreichend. Die CTA weist eine zugrunde liegende AVM in der Mehrzahl der Fälle nach, für den sicheren Ausschluss einer Gefäßmalformation ist jedoch eine konventionelle Angiographie (DSA) mit selektiver Darstellung erforderlich. In der kontrastverstärkten Computertomographie lassen sich AVM ab einer Nidusgröße von 1 cm in den meisten Lokalisationen

mit guter räumlicher Auflösung sicher nachweisen. Mit der CT-Angiographie (CTA) lässt sich der Nidus sehr gut definieren. In einer Metaanalyse unter Einschluss von 526 Pat. mit intrakranieller Blutung wurde für die Wertigkeit der CTA mit der DSA für die Diagnose einer intrakraniellen Gefäßmalformation untersucht [39]. Es fand sich eine Sensitivität von 0,95 (95 % CI 0,90–0,97) und eine Spezifität von 0,99 (95 % CI 0,95–1,00).

Im CT oder auch in der CTA können allerdings kleine assoziierte Aneurysmen nicht immer detektiert werden. Zudem ist mit der klassischen CTA keine Aussage zum Flussverhalten („high-flow“ versus „low-flow“) möglich. Möglicherweise wird künftig eine zeitaufgelöste Ganzhirn-CTA (4D-CTA) dieses Problem überwinden, jedenfalls ermöglicht sie eine bessere Abgrenzung des Nidus von arteriellen und venösen Komponenten [40]. Die CT-Perfusion kann ergänzende Informationen zum Flussmuster geben.

Magnetresonanztomographie

Mit der MRT ist eine präzise Lokisationsdiagnostik des AVM-Nidus in Bezug zur Anatomie und auch zu funktionell besonders relevanten Hirnregionen (fMRT, Traktographie) möglich.

In einer Metaanalyse unter Einschluss von 401 Pat. mit intrakranieller Blutung wurde die Wertigkeit der MRA mit der DSA für die Diagnose einer intrakraniellen Gefäßmalformation untersucht [39]. Es fanden sich eine Sensitivität von 0,98 (95 % CI 0,80–1,00) und eine Spezifität von 0,99 (95 % CI 0,97–1,00) [39].

Ferner können hier mit Gradientenechosequenzen (GE) oder suszeptibilitätsgewichteten Sequenzen (SWI) Informationen über den Aufbau und die Beschaffenheit der zerebralen Gefäßmalformationen (DAVF, Aneurysmen, Venektasien) und Hinweise auf ältere subklinische Blutungen gewonnen werden. Für Pat. mit so nachgewiesenen stummen intraläsionalen Hämorrhagien konnte in einer Studie ein mehr als 3-fach erhöhtes Risiko für künftige Blutungen gezeigt werden [41].

Eine gute Darstellung der AVM erreicht man häufig mit dünn-schichtigen multiplanaren oder 3D-T2-gewichteten Sequenzen. Mittels MRA können die großen zuführenden und drainierenden Gefäße erkannt werden, wobei die kontrastmittelgestützte MRA der CTA in der Detektion kleiner Gefäßstrukturen (< 1 mm Durchmesser) unterlegen zu sein scheint. Mit neueren MR-Geräten sind auch zeitaufgelöste MR-Angiographien möglich, sodass eine erste Einschätzung zum Flussverhalten zunehmend auch mit dieser Methode möglich wird. Die MR-Perfusion kann zusätzliche Informationen liefern [42]. Die funktionelle MRT sollte vor allem zur Sprachlateralisierung eingesetzt werden [43]. Es ist zu beachten, dass nahe der AVM gelegene Aktivierungen durch den Steal-Effekt falsch positiv sein können.

Digitale Subtraktionsangiographie (DSA)

Die DSA dient nicht mehr der Erstdiagnose einer AVM, sondern vielmehr der präzisen Darstellung der Gefäßarchitektur und Hämodynamik.

Unter therapeutischen Aspekten ist es wichtig zu wissen, aus welchen Komponenten sich eine AVM zusammensetzt. In diesem Zusammenhang von größter Wichtigkeit sind die Größe des Nidus sowie Zahl, Größe und Richtung der abführenden Drainagevenen. Die zuführenden Gefäße können durch

Aneurysmen, die Drainagevenen durch umschriebene Ektasien und Stenosen verändert sein. Die DSA erlaubt darüber hinaus eine Unterscheidung zwischen plexiformen und fistulösen Angiomanteilen sowie die Abschätzung des Shuntvolumens über die KM-Passagezeit.[5] Details der intranidalen Angioarchitektur können ergänzend auch anhand von aus Rotationsangiographie-Datensätzen gewonnenen 3D-Volumina und CT-artigen Schnittbildern analysiert werden (218).

Diese Teilbefunde sind wesentlich für die Einschätzung der Möglichkeit und der Notwendigkeit einer endovaskulären Behandlung sowie der allgemeinen Prognoseeinschätzung und haben Einfluss auf die Therapieentscheidung.

Auch nach chirurgischer Resektion wird das Ergebnis katheterangiographisch kontrolliert. Eine MR- oder CT-Angiographie gilt als unzureichend, um das Operationsergebnis zu beurteilen.

Dem gegenüber steht neben der zusätzlichen Strahlenbelastung [44] auch das Risiko iatrogenen Komplikationen der invasiven Angiographie.[45]

Zusammenfassend sollte die DSA zur Therapieplanung zur Verfügung stehen. Verzichtbare Mehrfachuntersuchungen sollten vermieden werden. Deshalb sollte die DSA in dem darin erfahrenen Zentrum stattfinden, in dem auch die Therapie geplant ist.

Genetische Diagnostik

Grundsätzlich gilt die AVM als angeborene Erkrankung, wobei die zunehmend berichtete Beobachtung einer De-novo-Entwicklung von AVM dafür spricht, dass zumindest einige dieser Läsionen erworben sind [46].

Mutationen in RASA1 sind mit dem Syndrom der kapillaren Fehlbildungen und arteriovenösen Malformationen (AVM) assoziiert [47]. Die häufigste bekannte genetische Ursache für eine AVM ist die hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie als autosomal dominante Gefäßerkrankung. Die variable Ausprägung des Syndroms spricht auch hier für die Hypothese, dass ein „somatischer second hit“ für die Entwicklung von vaskulären Fehlbildungen notwendig ist [47].

Nach Meinung der Autorinnen und Autoren spielt die genetische Diagnostik zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch keine relevante Rolle für die individuelle Therapieentscheidung.

Empfehlungen (Diagnostik)

Im Rahmen der primären Diagnostik <u>soll</u> grundsätzlich eine DSA durchgeführt werden.	↑↑
Die DSA <u>soll</u> primär in dem Zentrum stattfinden, in dem auch die Therapie geplant ist.	↑↑
Eine genetische Beratung <u>kann</u> bei Prädispositionssyndrom (z.B. M. Osler) oder klinischem Verdacht auf eine genetische Prädisposition <u>erwogen werden</u> .	↔

1.5 Therapie

Die spezifische Behandlungsindikation wird anhand der klinischen Symptomatik, des bildmorphologischen Befunds, des Risikos einer symptomatischen Hirnblutung und vor allem nach den Risiken der einzelnen Behandlungsoptionen gestellt. Eine enge Kooperation zwischen Neurologinnen und Neurologen, Neurochirurginnen und Neurochirurgen, Neuroradiologinnen und Neuroradiologen sowie Strahlentherapeutinnen und Strahlentherapeuten ist eine wesentliche Voraussetzung für die erfolgreiche Therapie.

Neben der konservativen symptomatischen Therapie z. B. von epileptischen Anfällen oder von neurologischen Funktionseinschränkungen stehen als spezifische Behandlungsmodalitäten die chirurgische Resektion, die stereotaktische Bestrahlung, die endovaskuläre Embolisation oder eine Kombination dieser Therapiemodalitäten zur Verfügung.

Invasive Therapie

Das die invasive Therapie vor allem bestimmende Risiko bei einer AVM ist das Blutungsrisiko. Das primäre Behandlungsziel ist daher die vollständige Ausschaltung der AVM aus dem Kreislauf. Sekundäre Behandlungsziele sind bei einzelnen Pat. die Therapie von hämodynamisch bedingten neurologischen Defiziten und die Reduktion epileptischer Anfälle. Nur in Einzelfällen wird eine invasive Therapie zur Symptomkontrolle als palliative Behandlung ohne vollständige Ausschaltung der AVM angestrebt.

Die erste und bisher einzige prospektive Therapiestudie (ARUBA-Studie) zur Behandlung unrupturierter zerebraler arteriovenöser Malformationen wurde 2014 publiziert [48]. Verglichen wurde in dieser randomisierten, nicht verblindeten internationalen Multizentrumsstudie eine konservative, rein symptomatische Behandlung (n = 109) mit einer interventionellen Therapie (neurochirurgische Therapie, Embolisation oder stereotaktische Strahlentherapie allein oder in Kombination, n = 114). Die eingeschlossenen Pat. hatten meist einen Spetzler-Martin-Grad von I–III, seltener IV, in keinem Fall von V.

Die Studie wurde nach einer Interimsanalyse unter Einschluss von 223 Pat. mit mittlerer Beobachtungsdauer von 33 Monaten vorzeitig gestoppt, da sich eine Überlegenheit der konservativen Behandlungsgruppe gezeigt hatte: Der primäre Endpunkt (Tod und symptomatischer Schlaganfall) war in der „intention-to-treat-Analyse bei 11 (10,1 %) versus 35 (30,7 %) Pat. im Beobachtungszeitraum aufgetreten (HR 0,27, 95 % KI 0,14–0,54). Diese Unterschiede waren in der „as-treated“-Analyse noch deutlicher (8,0 vs. 36,7 %).

Eine aktuellere Auswertung aus dem Jahr 2020 zeigte nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 50,4 Monaten eine Inzidenz von Tod oder symptomatischem Schlaganfall unter konservativer Behandlung von 3,4 pro 100 Patientenjahre versus 12,3 unter invasiver Therapie.[17]

Da die Basis-Charakteristika denen repräsentativer populationsbasierter Kohorten sehr ähnlich waren und nur erfahrene Zentren an der Studie teilnahmen, schlossen die Autorinnen und Autoren, dass die Risiken einer präventiven interventionellen Therapie bei unrupturierten AVM tatsächlich höher seien als bis dato vermutet [48].

Weitere Erkenntnisse über Spontanrisiken und Therapieergebnisse stammen aus zahlreichen, zum Teil großen Fallstudien behandelter Patientinnen und Patienten und Beobachtungen an unbehandelten Pat., die nicht behandelt werden wollten oder unbehandelbar waren. In den Jahren nach Publikation der ARUBA-Ergebnisse gab es vielfältige Kritik an der Studie und es wurden zahlreiche Fallserien publiziert, die zeigen sollten, dass geringere Komplikationsraten der invasiven Behandlung für die ARUBA-Einschlusskriterien erfüllende Patientenkollektive möglich sind. Dies gilt für alle drei Therapiemodalitäten mikrochirurgische Resektion, Embolisation und Radiochirurgie. [49–53] ARUBA-analoge Endpunktereignisse mit periinterventionellen Schlaganfällen und Todesfällen traten mit Häufigkeiten zwischen 7,6 % und 9,2 % auf; schlechte Langzeitergebnisse mit einem modifizierten Rankin Score (mRS) > 2 in 5 Jahren wurden in bis zu 14,3 % der Fälle berichtet [54–56]. Eine systematische Übersichtsarbeit mit 1909 ARUBA-kompatiblen Fällen kommt zu ähnlichen Ergebnissen: Die periinterventionelle Schlaganfall- und Todesfallrate betrug 11,2 % und die Rate an schlechten Langzeitergebnissen 9,9 %, die Mortalität lag bei 3,5 %. Blutungskomplikationen waren mit 8,4 % am häufigsten (53). Die Ergebnisse sind damit günstiger als die Daten im interventionellen Arm der ARUBA-Studie und nähern sich der Ereignisrate im medikamentösen Arm an. Eine systematische Übersicht von Arbeiten, die sich mit ARUBA auseinandersetzen, sieht diese Studie zwar als Wendepunkt für die AVM-Behandlung, die kleine Fallzahl bei heterogenem Patientenkollektiv, die kurze Nachbeobachtungszeit und der Mangel an Subgruppenanalysen für die einzelnen Therapiemodalitäten waren jedoch häufige Kritikpunkte [57, 58].

Insbesondere wurde der vorzeitige Abbruch der Datenerhebung für die Nachbeobachtung der in ARUBA eingeschlossenen Pat. kritisiert [59]. Mit einer geringen Nachbeobachtungszeit von bis zu 5 Jahren ist es möglich, dass ein langfristiger Behandlungsbenefit durch Vermeidung später auftretender Blutungsereignisse nicht erfasst wurde [60].

Es gibt nur wenige systematische Übersichtsarbeiten zur AVM-Behandlung. Dabei werden die mangelnde Qualität und Vergleichbarkeit der zugrunde liegenden Studien, insbesondere die Heterogenität der Einschlusskriterien und Studienendpunkte, sowie das hohe Bias-Risiko durch retrospektiv erhobene Daten bemängelt [61].

Es gibt Bemühungen, bessere randomisierte Studien durchzuführen. So hat die TOBAS-Studie bereits begonnen, Pat. zu rekrutieren [62]. Derzeit sind allerdings keine weiteren Daten aus aktuellen Studien mit hohem Evidenzniveau verfügbar. Nach ARUBA sind die Empfehlungen zugunsten einer invasiven Behandlung nicht rupturierter AVM daher zurückhaltend.

Die Daten zur Fallzahlentwicklung sind dabei z. T. widersprüchlich: So fanden die Autorinnen und Autoren einer US-amerikanischen Untersuchung in einer national repräsentativen Patientenstichprobe keinen signifikanten Rückgang der Rate interventioneller Behandlungen von nicht rupturierten AVM nach Veröffentlichung der ARUBA-Ergebnisse im Zeitraum 2010–2015 [63]. Eine aktuelle Analyse von Wahood et al. hingegen fand einen Rückgang der Fallzahlen und Effekte im Hinblick auf eine differenziertere Indikationsstellung im Zeitraum 2010–2018 [64].

Aufgrund des hohen kumulativen Blutungsrisikos kann eine Behandlungsindikation nicht rupturierter AVM besonders für jüngere Pat. mit für eine Therapie günstig gelegenen AVM (Spetzler-Grad I und II, Spetzler-Ponce A) diskutiert werden. Dies erfordert eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Analyse und

interdisziplinär abgestimmte Behandlungskonzepte [60, 65]. Das betrifft besonders Pat., bei denen nach angiographischen Kriterien ein hohes Blutungsrisiko besteht.

Die unterschiedlichen konkurrierend oder sich ergänzend einsetzbaren Behandlungsmethoden erfordern eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit, sodass die Behandlung idealerweise in einem Zentrum erfolgt, in dem Neurochirurginnen und Neurochirurgen, Neuroradiologinnen und Neuroradiologen, Strahlentherapeutinnen und Strahlentherapeuten und Neurologinnen und Neurologen mit dem Krankheitsbild vertraut sind und gemeinsame Behandlungskonzepte verfolgen. In Deutschland ist z. B. in den koordinierenden Zentren Neurovaskulärer Netzwerke garantiert, dass diese Kapazitäten vorgehalten werden [66]. Vor Beginn der Behandlung ist zu prüfen, ob dies mit den verfügbaren therapeutischen Mitteln und vertretbarem Risiko möglich ist. Dabei sind die kumulativen Risiken einer Kombination mehrerer Behandlungsverfahren zu bedenken.

Embolisation

Es wird zwischen direkt kurativer Embolisation, Teilembolisation vor OP oder Bestrahlung und palliativer Teilembolisation unterschieden.

Ziel der Embolisation ist meist eine Ausschaltung des AVM-Nidus oder eine ausreichende Verkleinerung, sodass die AVM exstirpiert oder bestrahlt werden kann. Der bloße Verschluss zuführender Arterien und das Belassen des Angiomnidus sind in der Regel nicht indiziert, weil dadurch das Blutungsrisiko nicht reduziert, die kunstgerechte Nidusembolisation erschwert und eine perinidale Gefäßneubildung induziert wird.

Für die Embolisation der AVM kommen in erster Linie Flüssigembolisate in Betracht, die über in den Nidus platzierte Mikrokatheter so eingebracht werden, dass sie den Nidus ausfüllen, den Übergang zur Drainagevene erreichen, die abführenden Venen in ihrem Verlauf jedoch offen lassen. Bei stark fistulösen AVM kann eine Coilembolisation oder vorübergehende Einlage eines Ballons zur Flussreduktion sinnvoll sein, bevor ein Flüssigembolisat eingesetzt wird.

Eine vollständige, **kurative Embolisation** kommt bei kleinen, in der Regel monopedikulär, maximal mit 2–4 Feedern versorgten AVM in Betracht und führt wie die Resektion zu einer Komplettausschaltung der Läsion aus der zerebralen Zirkulation. Die berichteten Erfolgsraten variieren in der Literatur stark: Es wurden Erfolgsraten bis 100 % in gut ausgewählten Konstellationen berichtet, in einer Metaanalyse aus dem Jahr 2011 kamen die Autorinnen und Autoren auf Obliterationsraten von 13 % im Median (Spanne 0–94 %) nach Embolisation [67–70].

Eine neuere Übersichtsarbeit findet für die Embolisation etwas höhere Okklusionsraten zwischen 23 und 51 % [65], was überwiegend an Embolisaten wie Onyx® liegen dürfte, die eine bessere Durchdringung des Angiomnidus ermöglichen. Nach den Ergebnissen der ARUBA-Studie sind die Risiken derartiger Eingriffe jedoch nicht gering. Permanente neurologische Defizite treten auch in neueren Fallserien und Übersichtsarbeiten in bis zu 10 % der Fälle auf.[53, 55, 65, 71]. Die Einschlusskriterien für die meist retrospektiv beschriebenen Patientenkollektive mit unterschiedlichen Anteilen von rupturierten und nicht rupturierten AVM verschiedener Lokalisationen und Spetzler-Grade sind heterogen und erschweren die Einordnung und den Vergleich verschiedener Therapieansätze. Die alleinige transarterielle Embolisation mit kurativer

Therapieabsicht ist demnach mit Risiken verbunden, die sich möglicherweise durch multimodale Therapieansätze mit der Embolisation als adjuvanter Therapie vor einer mikrochirurgischen Resektion oder Radiochirurgie verringern lassen [65, 72, 73].

In einem noch relativ frühen klinischen Erprobungsstadium befinden sich endovaskuläre Therapieansätze zur transvenösen Embolisation, die bisher nur in wenigen sehr erfahrenen Zentren durchgeführt wird: Dabei wird das Flüssigembolisat über die Drainagevene retrograd eingebracht. Dies setzt eine genaue Kenntnis der Angioarchitektur und eine Kontrolle der arteriellen Zuflüsse durch Ballonokklusion, vorherige Embolisation und Induktion einer Hypotonie bis hin zum temporären Kreislaufstillstand voraus [74, 75]. Die transvenöse Embolisation zeichnet sich bei den dafür geeigneten Fällen durch relativ hohe Raten an Komplettokklusionen um 80 % bei gleichzeitig niedriger Komplikationsrate aus [75, 76, 219, 220, 221, 222].

Ausreichende Daten aus kontrollierten Studien oder multizentrischen Fallserien liegen diesbezüglich noch nicht vor.

Eine **Teilembolisation zur Ausschaltung eines Aneurysma-tragenden Nidusanteils** kann insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit rupturierter AVM im Akutstadium sinnvoll sein, um eine Rezidivblutung nach Aneurysmaruptur zu verhindern und Zeit für die Planung der definitiven Therapie zu gewinnen.

Die **präoperative Embolisation** dient bei mittelgroßen und großen AVM der Herstellung oder Begünstigung von radikaler Operabilität. Die präoperative Embolisation wird in vielen Zentren bei höhergradigen AV-Malformationen ein- oder mehrzeitig durchgeführt, um das potenzielle Risiko zu minimieren, und hat die genannten theoretischen Vorteile, die das zusätzliche Risiko dieses Teileingriffs rechtfertigen. Neuere Studien versuchen, den Nutzen der Embolisation auch für Fälle mit erhöhtem OP-Risiko nachzuweisen [77].

Die **Teilembolisation vor Bestrahlung** wird in der Literatur kontrovers beurteilt, unter anderem wurden geringere Obliterationsraten nach Bestrahlung bei vorheriger Teilembolisation berichtet [78]. Als mögliche Gründe werden eine erhöhte Absorption der Strahlendosis durch das Embolisat, die erschwerte Zielvolumendefinition nach Embolisation und die Fragmentierung des Nidus diskutiert. Grundsätzlich könnte der berichtete Zusammenhang jedoch auch durch einen Selektionsbias bedingt sein, da vermutlich große AVM eher einer multimodalen Behandlung zugeführt wurden. Randomisierte Studien zum Vergleich der unterschiedlichen Therapiemodalitäten fehlen. Die publizierten Daten sind außerdem bzgl. der Verschreibungsdosen, Strahlentherapietechniken und verwendeten Embolisatmaterialien inhomogen und damit nur schwer vergleichbar [78–81].

Die Gesamtkomplikationsrate der Embolisation bzw. die Morbiditätsrate im Sinne von neuen dauerhaften neurologischen Defiziten variiert in der Literatur zwischen 0 und 6,6 %, die Letalität wird zwischen 0 und 2,4 % angegeben [29, 68, 82–84].

Chirurgische Resektion (Eradikation) der AVM

Ziel der Operation ist die vollständige Ausschaltung der AVM aus der zerebralen Zirkulation. Der wesentliche Vorteil der Resektion ist die sofortige, vollständige und dauerhafte Ausschaltung des

Blutungsrisikos. Einschränkend kann allerdings bei großen Malformationen in seltenen Fällen auch nach kompletter Ausschaltung in der postoperativen Phase eine Blutung auftreten, die Ausdruck der hämodynamischen Umstellung nach AV-Shunt-Elimination ist.

Nachteil ist die hohe Invasivität mit notwendiger Kraniotomie und dem Risiko neurologischer Komplikationen.

Da das Risiko der operativen Behandlung wesentlich von dem Nidusdurchmesser und der Art der Venendrainage bestimmt wird, ist das Einteilungsverfahren nach Spetzler und Ponce (2011) hilfreich (►Tabelle 1).

Morbidität und Mortalität sind mit dem Grad der AVM assoziiert. So besteht ein Risiko für ein neues und permanentes neurologisches Defizit postoperativ bei Klasse-A-AVM von 2 %, mit einer Mortalität von 0,3 %. Das Morbiditätsrisiko steigt auf 17 % bei Klasse-B-AVMs, und schließlich auf bis zu 45 % bei AVM der Klasse C [4].

Die Resektion ist, abhängig vom Befund, ohne oder mit präoperativer Embolisation möglich. Eine Teilembolisation mit Verkleinerung der AVM hat Einfluss auf den Spetzler-Martin-Grad, sodass diese zeitnah vor einer Operation das Operationsrisiko senken sollte.

Zur genaueren räumlichen Bestimmung eloquenter Areale im Zielgebiet der Operation können spezielle MRT-Techniken wie die funktionelle MRT und die auf Diffusionstensorbildgebung basierende Traktographie Anwendung finden. Dies erlaubt eine genauere Risikoeinschätzung und hilft, durch präzisere Operationsplanung die Wahrscheinlichkeit postoperativer neurologischer Defizite zu minimieren [85].

Die stereotaktische Neuronavigation ermöglicht kleinere, genauere und effektivere Zugänge [86, 87].

Durch eine intraoperative Elektrokortikographie können bei Pat. mit medikamentenrefraktären AVM-assoziierten Epilepsien epileptogene Hirnareale lokalisiert werden und damit einer epilepsiechirurgischen Resektion zugänglich werden.

Bei Pat., die nach Kompletverschluss einer AVM weiter an einer medikamentenrefraktären Epilepsie leiden, kommen epilepsiechirurgische Zweiteingriffe infrage.

Stereotaktische Radiochirurgie (Stereotactic Radiosurgery, SRS)

Bei fehlender Option einer kurativen Embolisation oder Operation besteht die Möglichkeit, eine stereotaktische Bestrahlung der Läsion mittels konventioneller, stereotaxiefähiger Linearbeschleuniger oder dezidierter Stereotaxie-Bestrahlungsgeräte wie eines Gamma-Knife oder eines robotergesteuerten Cyberknife durchzuführen. Es muss bei der Wahl dieser Behandlung allerdings berücksichtigt werden, dass die mittlere Zeit bis zur Obliteration etwa 18 Monate beträgt und in einzelnen Fällen auch nach 3 Jahren noch unvollständige Obliterationen der AVM beobachtet werden. Während dieser Zeitspanne bis zur konventionell-angiographisch bewiesenen AVM-Ausschaltung besteht ein Blutungsrisiko, das allerdings in den großen Serien bei 2 % und damit etwas unterhalb des natürlichen Blutungsrisikos liegt. Somit stellt die Radiochirurgie anders als eine Embolisation oder Operation keine sofortige Heilung her, kann jedoch gerade bei schwer

zugänglichen Läsionen eine effektive und nebenwirkungsarme Therapieoption bieten. Vorteil der verzögerten Obliteration ist die langsame hämodynamische Anpassung der aberranten Hirnperfusion.

Von essenzieller Bedeutung ist hierbei die Bestrahlung des gesamten Nidus.

Bei Pat. mit Teilnidusbestrahlung ist allerdings langfristig von einem erhöhten Blutungsrisiko auszugehen.[88] Die geplante Teilbestrahlung ist heute ohne nachfolgende chirurgische Therapie als obsolet anzusehen. Deswegen ist die Radiochirurgie erst nach Überprüfung der o. g.

Therapieoptionen in Betracht zu ziehen. Die Radiochirurgie kann gleichwertig mit Gamma-Knife, Cyberknife, Protonenstrahlung oder auch modernen, stereotaxiefähigen Linearbeschleunigern erfolgen. Aufgrund der steilen Dosis-Wirkungs-Beziehung zeigt sich im mittleren Dosisbereich zwischen 12 und 22 Gy eine ca. 25%ige Steigerung der Obliterationswahrscheinlichkeit pro appliziertem Gy.[6, 89] Bei einer Randdosis von mindestens 20 Gy wird die Obliterationswahrscheinlichkeit mit über 90 % angegeben [90]. Unterhalb einer Dosis von 15 Gy ist die Obliterationswahrscheinlichkeit gering.

Die Applikation ist limitiert durch das Volumen des Normalgewebes, das durch das Strahlenfeld erfasst wird. Dadurch steigt die Komplikationswahrscheinlichkeit für strahlenbedingte Nebenwirkungen wie Radionekrosen bei AVM mit Durchmessern über 3 cm auf über 3 % an [91]. Aufgrund der inhomogenen Patientenkollektive mit unterschiedlichen Strahlentherapietechniken und applizierten Dosen ist es sehr schwierig, die Radionekroseraten verlässlich abzuschätzen. Bei Patientinnen und Patienten mit großen AVM sollte daher die Indikation zur Radiochirurgie nur unter sehr strengen Kriterien gestellt werden. Da häufig junge Pat. betroffen sind, sollten diese über das potenzielle Risiko eines Sekundärmalignoms nach Radiotherapie aufgeklärt werden. Dieses wurde jedoch in einer großen Kohortenstudie mit mehr als 14.000 Pat. nach Radiochirurgie mit ca. 0,045 % in 10 Jahren beziffert und ist damit vergleichbar mit dem Risiko der Normalbevölkerung, einen primären Hirntumor zu entwickeln [92].

Bei größeren AVM wird der Stellenwert der hypofraktionierten stereotaktischen Strahlentherapie (HFSRT) bzw. der mehrzeitigen Radiochirurgie (sog. staged treatment) nach wie vor diskutiert. In einer monozentrischen retrospektiven Analyse von 49 Fällen zeigten sich geringe Obliterationsraten von 21 % (komplette Obliteration) und 34 % (partielle Obliteration) nach 3 Jahren nach HFSRT bei sehr großen AVM (medianes Volumen von 18 cm³) [93]. Über die Hälfte der Pat. hatten vor der Bestrahlung mindestens eine Embolisation erhalten.

Inwiefern die Embolisation vor der Strahlentherapie eine Option darstellt, wird oben im Absatz „Embolisation“ behandelt.

Die Studienevidenz zu Nutzen und Risiko der Bestrahlung ist begrenzt. In der 2020 publizierten Studienübersicht und Praxisleitlinie der International Society of Stereotactic Radiosurgery (ISRS) zur Behandlung arteriovenöser Malformationen der Spetzler-Ponce-Klasse A stellen die Autorinnen und Autoren fest, dass die aktuell verfügbaren Studiendaten inkonsistent und von insgesamt niedriger Qualität seien, außerdem anfällig für systematische Fehler [59]. Aus grundsätzlichen Überlegungen heraus diskutieren die Autorinnen und Autoren der Praxisleitlinie, bei großen Läsionen der

Untergruppe von 3–6 cm Durchmesser die mikrochirurgische Behandlung vorzuziehen, die Bestrahlung hingegen bei kleinen Läsionen in eloquenten Regionen und solchen mit tiefer venöser Drainage.

In der der Empfehlung zugrunde liegenden Studienübersicht wurden 8 Studien mit zusammengekommen 1102 berichteten Fällen (76 % Spetzler-Grad II, 82 % Hochrisiko-AVM in eloquenter Lage und tiefer venöser Drainage) berücksichtigt. Die Obliterationsrate lag bei 80 % nach 37 Monaten im Median. Innerhalb einer medianen Nachbeobachtungszeit von 68 Monaten traten in 6 % der Fälle Blutungen auf.

Sonderfall palliative Behandlung

Wenn eine Elimination der AVM nicht zu erzielen ist, kann eine Teilbehandlung aber für besondere Teilrisiken wie begleitende Aneurysmen, hämodynamisch bedingte intrakranielle Drucksteigerung oder progrediente neurologische Symptomatik in Betracht kommen [16, 94]. Eine Teilembolisation scheint das Blutungsrisiko nicht zu reduzieren, [95] das unvollständige Ausschalten der Malformation induziert vielmehr eine Rekrutierung ursprünglich nicht AVM-zugehöriger, kollateraler Gefäße („Peripherisierung“ oder „Sekundärarterialisierung“) und die Bildung von Gefäßwachstumsfaktoren induziert Neovaskularisierung [96]. Eine palliative Therapie orientiert sich daher an definierten Zielen, keinesfalls nur an der Verkleinerung der AVM.

Eine Symptomverbesserung durch Shuntreduktion wurde in wenigen Einzelfällen berichtet [97, 98].

Eine Reduktion der Frequenz epileptischer Anfälle konnte nach frühen optimistischen Mitteilungen [99] später nicht eindeutig nachgewiesen werden.

Konservative Therapie

Etwa jede zweite AVM verursacht Letalität oder Morbidität mit bleibenden Defiziten. Spontanverschlüsse sind selten, aber möglich [100]. Deswegen sollte die Indikation zur invasiven Therapie immer dann sehr streng gestellt werden, wenn die AVM einen Zufallsbefund ohne Nachweis spezieller, das Blutungsrisiko erhöhender Stigmata darstellt.

AVM-assoziierte Epilepsien werden als fokale strukturelle Epilepsien vaskulärer Ätiologie klassifiziert. Bei der medikamentösen Therapie gelten die Leitlinien für fokale Epilepsien. Medikamente, die zu einer Gerinnungsstörung führen können, wie z. B. Valproinsäure (Entstehung einer Thrombozytopenie und die Induktion eines Von-Willebrand-Syndroms sind möglich), sollten gemieden werden. Nur etwa 55 % der Pat. mit einer AVM-assoziierten Epilepsie erreichen im Verlauf eine 2-jährige Anfallsfreiheit. Die übrigen 45 % sind prinzipiell Kandidatinnen und Kandidaten für einen epilepsiechirurgischen Eingriff [101]. In jedem Fall sollte bei einer operativen AVM-Therapie neben dem Verschluss der AVM auch die Möglichkeit, zusätzlich epileptogenes Hirngewebe zu entfernen, geprüft werden. Hierbei wurde die Durchführung einer intraoperativen Elektrokortikographie als in 50 % der Fälle hilfreich beschrieben [102]. Darüber hinaus ist ein präoperatives Video-EEG-Monitoring sinnvoll, insbesondere wenn die Entscheidung für eine Resektion maßgeblich durch die Epilepsie beeinflusst wird.

Empfehlungen (Therapie)	
Eine Ausschaltung rupturierter AVM <u>sollte</u> erfolgen, wenn die Eingriffsrisiken vertretbar erscheinen.	↑
Bei Blutung aus einem assoziierten prä- oder intranidalen Aneurysma <u>kann</u> eine Ausschaltung dieses Aneurysmas erwogen werden, um das erhöhte Risiko einer Rezidivblutung zu senken.	↔
Eine mit Veränderungen des hämodynamischen Zustands einer AVM einhergehende Behandlung <u>soll</u> nur begonnen werden, wenn ein Behandlungsziel bestimmt und eine Risikoabschätzung für ein definiertes Behandlungskonzept festgelegt wurde.	↑↑
Eine Teilembolisation vor Bestrahlung wird aktuell nicht generell empfohlen, <u>kann</u> aber im Einzelfall erwogen werden, wenn das Blutungsrisiko als sehr hoch eingestuft wird.	↔
Eine Teilembolisation vor chirurgischer Resektion <u>sollte</u> im selben Zentrum wie die chirurgische Resektion stattfinden.	↑
Eine kurative Embolisation <u>kann</u> in geeigneten Einzelfällen (insbesondere bei jüngeren Pat. mit Spetzler-Grad A) erwogen werden, wenn eine Komplettausschaltung risikoarm möglich ist.	↔
Nicht rupturierte AVM <u>sollen</u> angesichts der Ergebnisse der ARUBA-Studie mit hoher Evidenz generell nicht invasiv therapiert werden.	↓↓
Die invasive Therapie nicht rupturierter AVM <u>kann</u> im Sinne einer Einzelfallentscheidung insbesondere bei jüngeren Pat. mit gut behandelbaren AVM (Spetzler-Grad I und II) erwogen werden, bei denen nach angiographischen Kriterien ein hohes kumulatives Blutungsrisiko besteht.	↔
Eine stereotaktische Radiochirurgie <u>kann</u> alternativ zu den anderen invasiven Behandlungsverfahren bei kleinen Läsionen mit erhöhtem Risiko unter mikrochirurgischem Verfahren, insbesondere also bei Läsionen in eloquenten Regionen und solchen mit tiefer venöser Drainage, erwogen werden.	↔
Eine palliative Behandlung mit inkompletter Ausschaltung der AVM ist nur in besonderen Ausnahmen zu erwägen und <u>soll nicht</u> zur reinen Verkleinerung der AVM eingesetzt werden.	↓↓
Pat. mit großen Stammganglien- und Hirnstamm-AVM, die auch für eine Bestrahlung ungeeignet sind, <u>sollen nicht</u> invasiv behandelt werden.	↓↓
Pat. mit großen (Spetzler-Grad 5) AVM der Hemisphären und des Kleinhirns ohne zusätzliche Risikofaktoren oder Komplikationen <u>sollen nicht</u> invasiv behandelt werden.	↓↓
Alle Pat. mit AVM, die nicht invasiv behandelt werden, <u>sollen</u> umfassend über mögliche Risiken und Behandlungsmöglichkeiten im Krankheitsfall aufgeklärt werden. Die Hausärztin/der Hausarzt ist in dieses Konzept mit einzubeziehen.	↑↑
Pat. und Hausarzt/Hausärztin <u>sollen</u> über die Gründe, die zur Ablehnung einer invasiven Therapie führten, sowie über die zuständigen Zentren, an die sie sich bei neu auftauchenden Fragen wenden können, schriftlich informiert sein.	↑↑
An der Indikationsstellung und dem Therapieplan <u>sollen</u> von vornherein die Neurochirurgie, die interventionelle Neuroradiologie, die Strahlentherapie und die Neurologie beteiligt sein. Am günstigsten ist eine gemeinsame Konferenz mit der Besprechung der MRT- und DSA-Bilder.	↑↑
An die mit der invasiven Behandlung befassten Zentren <u>sollten</u> besondere Anforderungen gestellt werden:	↑
<ul style="list-style-type: none"> ■ ausreichende Expertise und Verfügbarkeit aller drei Behandlungsmodalitäten 	

<ul style="list-style-type: none"> ▪ zertifizierte Operierende und endovaskuläre Behandelnde ▪ interdisziplinäre Indikationskonferenz ▪ neurovaskuläre Sprechstunde zur Betreuung der Pat. 	
Pat., bei denen eine zerebrale AVM nachgewiesen wurde, <u>sollten</u> nach Möglichkeit ein Krankenhaus aufsuchen, in dem Neurochirurginnen und Neurochirurgen, Neuroradiologinnen und Neuroradiologen, Strahlentherapeutinnen und Strahlentherapeuten sowie Neurologinnen und Neurologen mit dem Krankheitsbild vertraut sind und interdisziplinäre Behandlungskonzepte verfolgen. In Deutschland ist dies z. B. in den koordinierenden Zentren Neurovaskulärer Netzwerke in Deutschland gewährleistet.	↑
Bei AVM-assoziiierter, therapierefraktärer Epilepsie ist die Resektion der AVM im Rahmen eines epilepsiechirurgischen Eingriffs zu <u>erwägen</u> .	↔
Bei AVM-assoziiierter Epilepsie und geplanter neurochirurgischer Sanierung ist die Möglichkeit, zusätzlich unter Zuhilfenahme eines Video-EEG-Monitorings und/oder einer intraoperativen Elektrokortikographie epileptogenes Hirngewebe zu entfernen, zu <u>erwägen</u> .	↔

Gerade die neuroradiologischen und neurochirurgischen Techniken unterliegen einer ständigen Fortentwicklung, vor deren Hintergrund alle Aussagen zur Behandelbarkeit nur relativen Charakter haben und zeitbezogen sind. Dies schließt ausdrücklich die Möglichkeit mit ein, eine zweite und auch dritte Meinung zu einer individuellen Erkrankung einzuholen.

Ambulante Anbindung und Nachsorge

Belastbare Daten aus randomisierten Studien fehlen bislang. Die folgenden Empfehlungen basieren auf Erfahrung und theoretischen Überlegungen der Autorinnen und Autoren.

Konservative Therapie

Auch nach erfolgreicher Ausschaltung von AVM kann die Epilepsie fortbestehen. Deshalb sollte die medikamentöse Epilepsitherapie, falls präoperativ vorhanden, postoperativ weitergeführt werden. Erst nach mehrjähriger Anfallsfreiheit sollte erwogen werden, diese unter Würdigung der Zusatzbefunde aus EEG und Bildgebung und der sozioökonomischen Situation des Pat. abzusetzen.

Postoperative Nachsorge

Nach OP sollte eine DSA erfolgen. Weitere bildgebende Kontrollen werden nur empfohlen, sofern keine komplette Ausschaltung erfolgt ist.

Nachsorge nach Bestrahlung

Eine erste MRT sollte 8–12 Wochen nach SRS erfolgen, um akute radiogene Nebenwirkungen auszuschließen. Weitere Kontrollen sollten einmal jährlich bis zum Nachweis einer Obliteration erfolgen. Die Obliteration sollte mittels DSA verifiziert werden.

Nachsorge nach alleiniger Embolisation

Nach interventioneller Ausschaltung sollte zum Ausschluss von Rezidiven eine Kontroll-DSA erfolgen. Weitere bildgebende Kontrollen werden nur empfohlen, sofern keine komplette Ausschaltung erfolgt ist oder wenn eine Epilepsie persistiert oder postoperativ neu auftritt.

Inkomplett ausgeschaltete AVM oder Rezidive haben weiterhin ein Blutungsrisiko. Eine Nachbehandlung ist zu diskutieren.

Empfehlungen (Nachsorge)	
Bei AVM-assoziiierter Epilepsie und erfolgreicher Ausschaltung der Läsion <u>kann</u> nach mehrjähriger Anfallsfreiheit ein Ausschleichen der antikonvulsiven Medikation <u>erwogen</u> werden.	↔
Nach OP <u>sollte</u> eine DSA erfolgen.	↑
Nach Bestrahlung <u>sollten</u> MRTs erstmals im Abstand von 8–12 Wochen und anschließend einmal jährlich bis zum Nachweis einer Obliteration erfolgen. Die Obliteration <u>sollte</u> mittels DSA verifiziert werden.	↑
Nach interventioneller Ausschaltung <u>sollte</u> zum Ausschluss von Rezidiven eine Kontroll-DSA erfolgen.	↑

Berücksichtigt wurde die Stellungnahme der American Heart Association/American Stroke Association von 2017 [103].

2 Durale arteriovenöse Fistel (DAVF)

2.1 Was gibt es Neues?

Für die Einschätzung der Risiken von DAVF fehlen nach wie vor valide populationsbasierte Daten zum Spontanverlauf. Daten über Erfolge und Komplikationsraten der einzelnen Therapieverfahren stammen aus Fallserien und Registern. Es gibt weiterhin keine randomisierten Studien zum Vergleich zwischen konservativer und invasiver Behandlung bei benignen niedriggradigen Fisteln.

Aktuelle Studien bestätigen erhöhte zweistellige Risiken einer Blutung und eines neurologischen Defizits im zeitlichen Verlauf für Fisteln, die kortikale Venen für ihre Drainage rekrutieren.

Besonders hohe Risiken einer Blutung oder neurologischer Ausfälle gibt es in Fällen mit ausschließlich kortikaler venöser Drainage, mit venöser Kongestion im Hirnparenchym und nach bereits stattgehabter Blutung. Dementsprechend ist eine zeitnahe Therapie zu empfehlen.

Für die als invasive Therapie in erster Linie infrage kommende endovaskuläre Behandlung stehen die transarterielle Embolisation mit Onyx® und die transvenöse, überwiegend mit Coils durchgeführte Embolisation als gut standardisierte und komplikationsarme Therapieverfahren zur Verfügung.

Embolisationen mit Partikeln oder Gewebeklebern sind schlechter steuerbar, führen seltener zu einem dauerhaften Fistelverschluss und sollten nicht mehr routinemäßig angewendet werden.

Die angiographische Diagnostik und die Therapie sollten in spezialisierten neurovaskulären Zentren mit einschlägiger Expertise erfolgen.

Bei den hochgradigen Fisteln Borden-Grad II und III (Cognard IIb und höher) besteht in den meisten Fällen eine Behandlungsindikation. Therapieentscheidungen werden am besten nach interdisziplinärer Absprache in einer neurovaskulären Konferenz gemeinsam mit dem Pat. getroffen.

2.2 Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Durale arteriovenöse Fisteln (DAVF) können in Abhängigkeit von ihrer venösen Drainage in 2 Formen unterschieden werden. Besteht eine retrograde venöse Drainage in eine kortikale Vene, so bestehen ein deutlich erhöhtes Blutungsrisiko und eine Behandlungsindikation (aggressive Form). Bei DAVF ohne Drainage in einen kortikalen venösen Blutleiter (benigne Form) kann z. B. bei störenden Ohrgeräuschen eine relative Behandlungsindikation bestehen.
- Zum sicheren Nachweis/Ausschluss und zur Therapieplanung ist eine Katheterangiographie erforderlich.
- Die Behandlung sollte möglichst durch eine eng kooperierende Gruppe von Neurochirurginnen und Neurochirurgen, Neuroradiologinnen und Neuroradiologen, Neurologinnen und Neurologen sowie Strahlentherapeutinnen und Strahlentherapeuten mit Erfahrung in der interdisziplinären Behandlung von DAVF erfolgen.
- Zum Ausschalten einer interventionsbedürftigen DAVF stehen die endovaskuläre Embolisation, die chirurgische Resektion oder eine Kombination dieser Therapiemodalitäten zur Verfügung sowie in seltenen Fällen auch die stereotaktische Bestrahlung.

2.3 Definition und Klassifikation

Begriffsdefinition, Epidemiologie, Pathogenese

Kraniale **durale arteriovenöse Fisteln (DAVF)** sind erworbene Malformationen, die eine Kurzschlussverbindung zwischen extrakraniellen Dura-versorgenden arteriellen Gefäßen und dem duralen venösen Drainagesystem bilden. Bei Letzteren kann es sich um durale Sinus oder subarachnoidale Venen handeln, auch kann beides involviert sein [104]. DAVF sind mit einer jährlichen Indizenz um 0,15/100.000 Einwohner und einem Anteil von 10–15 % aller kranialen arteriovenösen Malformationen relativ selten [105]. Nach einer neueren japanischen Studie sind die Detektionsraten seit 2012 gestiegen mit einer aktuellen Inzidenz von 1/100.000 Einwohner [106].

Die Pathogenese ist nicht genau geklärt, ätiologisch wird ein Zusammenhang mit zerebralen Venen- und Sinusthrombosen angenommen. DAVF sind bei akuten Thrombosen selten [107], bei chronischen postthrombotischen Zuständen sind sie jedoch in mindestens 2 % der Fälle nachweisbar [108].

In Abhängigkeit von der Lokalisation der DAVF und der vorliegenden venösen Drainage können DAVF einen milden klinischen Verlauf nehmen (benigne Form), ohne dass ein Blutungsrisiko besteht, oder einen aggressiven Verlauf aufweisen und apoplektiform mit intrakraniellen Blutungen und neurologischen Defiziten symptomatisch werden (aggressive Form). Eine retrograde kortikale venöse Drainage erhöht das Risiko einer intrakraniellen Blutung.

Klassifikationen und Risiken aggressiver Formen

Am meisten verbreitet sind die Klassifikationssysteme nach Borden und Cognard (s. Tabelle 3) [109, 110]. Die Klassifikationen basieren auf dem venösen Drainagemuster und sind grundsätzlich für alle Lokalisationen anwendbar. Entscheidend für die Einteilung in eine aggressive Form ist der Nachweis eines kortikalen venösen Rückflusses („cortical venous reflux“, CVR). Hintergrund hierfür ist das erhöhte Blutungsrisiko: Im Gegensatz zu den venösen Sinus, welche durch die Dura gestützt werden, sind die kortikalen Venen unter arterieller Druckbelastung stärker gefährdet für eine Ruptur [111].

In Ergänzung zu den genannten Klassifikationen stellten Wen et al. besonders hohe Risiken einer Blutung oder neurologischer Defizite bei DAVF mit ausschließlicher Drainage in leptomeningeale Venen oder bildgebenden Zeichen einer venösen Kongestion mit varikös erweiterten Venen fest [223]. In einer Kohorte von 37 Patientinnen und Patienten mit aggressiven Fisteln waren 65 % der Fälle symptomatisch. Nach Daten aus dem multizentrischen CONDOR-Register hatten 250 von 1077 eingeschlossenen Pat. mit DAVF mit kortikaler venöser Drainage eine Blutung. Die Inzidenz einer Rezidivblutung war mit 7,3 %/Jahr erhöht mit besonders hohen Risiken in den ersten 14 Tagen nach der initialen Blutung [112].

Mit einem schlechtem Outcome in 17 % der Fälle und einer Mortalität von 3,6 % war die Morbidität nach DAVF-assoziierten Blutungen nach Daten aus dem gleichen Register geringer als nach intrakraniellen Blutungen anderer Genese [113].

In den genannten Studien und Registern sind symptomatische, stationär behandelte Pat. vermutlich überrepräsentiert. Die Risiken bei klinisch asymptomatischen DAVF mit kortikaler venöser Drainage sind nicht genau bekannt, jedoch sind diese vermutlich geringer als bei symptomatischen Fisteln [105]. Neue Studien zum Spontanverlauf benigner niedriggradiger DAVF gibt es offenbar nicht, sodass immer noch niedrige Risiken einer Blutung von 1,5 % oder einer Progression zu einer höhergradigen Fistel von 2 % angenommen werden [114].

Für die DAVF des Sinus cavernosus werden aufgrund ihrer eigenen anatomischen und angiographischen Merkmale spezifischere Klassifikationen vorgeschlagen [115]. Diese berücksichtigen weitere Details zur Fistelanatomie und Hämodynamik, welche für die Planung des Fistelzugangs im Rahmen einer endovaskulären Behandlung eine wichtige Rolle spielen [116–118]. Am gebräuchlichsten ist die einfache Klassifikation von Barrow et al. aus dem Jahr 1985 (s. Tabelle 4) [119]. DAVF zum Sinus cavernosus haben aufgrund der damit verbundenen venösen Kongestion im Sinus cavernosus und im Drainagegebiet orbitaler Venen erhöhte Risiken des Auftretens von okulären Symptomen und Hirnnervenausfällen. Nach einer neueren systematischen Übersichtsarbeit treten eine Chemosis in 45,9 %, eine Protrusio bulbi in 41,5 %, eine Ophthalmoplegie in 23,5 % und eine Visusminderung in 12,4 % der Fälle auf [120].

Tabelle 3: Klassifikation nach Borden und Cognard (aus: [121])

Natürlicher Verlauf	Borden-Klassifikation			Cognard-Klassifikation			
	Typ	Venöse Drainage	CVR	Typ	Venöse Drainage	Flussmuster im Sinus	CVR
benigne	I	duraler Sinus	nein	I	duraler Sinus	antegrad	nein
benigne				IIa	duraler Sinus	retrograd	nein
aggressiv	II	duraler Sinus	ja	IIb	duraler Sinus	antegrad	ja
aggressiv				IIa+b	duraler Sinus	retrograd	ja
aggressiv	III	kortikale Vene	ja	III	kortikale Vene		ja, ohne venöse Ektasie
aggressiv				IV	kortikale Vene		ja, mit venöser Ektasie
aggressiv				V	kortikale Vene mit spinaler medullärer Drainage		ja

CVR = kortikaler venöser Reflux

Tabelle 4: Klassifikation nach Barrow [119]

Typ	Zufluss	Fluss
A	direkter Shunt aus A. carotis interna	high flow
B	meningeale Äste der A. carotis interna	low flow
C	meningeale Äste der A. carotis externa	low flow
D	meningeale Äste der A. carotis interna und externa	low flow

2.4 Diagnostik

Allgemein

In der Primärdiagnostik spielt die MRT mit Einschluss kontrastangehobener Sequenzen die ausschlaggebende Rolle. Sie erlaubt den Nachweis der meisten DAVF mit Ausnahme sehr kleiner Befunde und ermöglicht als einzige Methode eine genaue Lagebestimmung der DAVF in Bezug auf das Hirnparenchym (insbesondere den eloquenten Kortex und die eloquenten Bahnen) sowie den Nachweis von Begleitödemen. Eine systematische Übersichtsarbeit gibt die Sensitivität der MRT und MRA für die Detektion von DAVF mit 0,9 bei einer Spezifität von 0,94 an. Die Sensitivität der CT und CTA lag mit 0,8 bei einer Spezifität von 0,87 etwas darunter [122]. Kontrastmittelunterstützte zeitlich aufgelöste MRA-Techniken können die MRT und TOF-MRA ergänzen. Aufgrund der schlechteren Ortsauflösung sind sie jedoch der DSA derzeit noch unterlegen [123].

Zum Ausschluss kleiner DAVF und wenn eine therapeutische Maßnahme geplant wird, ist nach wie vor eine DSA erforderlich.

Diagnose von DAVF*Symptomatik*

Zu den häufigsten Symptomen gehört das pulssynchrone Ohrgeräusch mit meist laterobasal lokalisierter DAVF und Drainage in den Sinus petrosus superior, transversus oder sigmoideus. Bei kavernalen DAVF treten typischerweise okuläre Symptome wie Proptosis, Chemosis und Ophthalmoplegie auf.

Eine erhebliche Volumenbelastung führt zu einer Druckerhöhung im venösen System mit der Gefahr einer kongestiv verursachten Enzephalopathie [124]. Typische Symptome sind dann Kopfschmerzen, Stauungspapillen mit Sehstörung, eine kognitive Einschränkung oder auch fokalneurologische Defizite [125]. In Einzelfällen ist bei entsprechender Lokalisation eine potenziell reversible parkinsonoide Symptomatik beschrieben [126]. Bei aggressivem Verlauf können Hirnblutungen auftreten.

Bildgebung*Computertomographie*

Die kraniale CT mit CT-Angiographie kann einen ersten Anhalt geben. Hierbei ist oft ein thrombosierter/teilthrombosierter sowie auch arterialisierter Sinus zu erkennen. Weiterhin können dilatierte kortikale oder auch transzerebrale Venen sichtbar sein.

Magnetresonanztomographie

Die Standard-MRT kann neben Blutungen sensitiver als die CT mögliche Ödeme als Hinweis auf eine venöse Druckerhöhung oder einen CVR zeigen. Zudem lassen sich durch Verwendung einer suszeptibilitätsgewichteten (SWI) oder einer T2*-Sequenz auch ältere Hämosiderinablagerungen nachweisen. Arteriovenöses Shunting wird mitunter durch das rasche Einschwellen sauerstoffreichen Blutes als hyperintenses venöses Signal in der SWI-Sequenz sichtbar [127]. Eine ergänzende MR-Angiographie kann hilfreich sein, wobei ein negativer Befund eine DAVF nicht sicher ausschließt.

Die zeitaufgelöste MR-Angiographie kann hier in manchen Fällen eine bessere Diagnostik gewährleisten, hat jedoch derzeit noch den Nachteil einer geringeren Ortsauflösung [123].

Digitale Subtraktionsangiographie (DSA)

Die DSA dient in der Regel nicht mehr der Erstdiagnose einer DAVF, kann aber bei kleineren Fisteln noch immer das einzige Verfahren sein, das diese sicher nachweist. Daher ist bei klinisch eindeutigen Verdacht und negativer CT und MRT eine Katheter-Panangiographie mit Darstellung der Aa. carotides interna und externa sowie beider Vertebralarterien anzuschließen. Diese dient zudem der präzisen angiologischen, morphologischen und hämodynamischen Diagnostik. Hierüber ist eine definitive Einteilung der Fistel und damit eine Abschätzung des Blutungsrisikos möglich: Sind frühe Venen mit transkortikaler und tiefer Drainage vorhanden, sind diese ante- oder retrograd gefüllt etc. Zudem können die verschiedenen therapeutischen Optionen mithilfe der DSA geplant und deren Risiken eingeschätzt werden. Zum sicheren Nachweis/Ausschluss und zur Therapieplanung ist immer eine

DSA erforderlich. Auf eine DSA kann u. U. in Fällen verzichtet werden, in denen der Verdacht nach klinischen Kriterien nicht hochgradig ist. Anstelle eines für eine DAVF typischen einseitigen pulssynchronen Ohrgeräuschs wird beispielsweise häufig ein Tinnitus mit wechselnder Intensität und Seitenlokalisation angegeben. Auf eine Angiographie kann u. U. auch verzichtet werden, wenn das Ergebnis bei MRT-Verdacht auf eine Borden-I-Fistel und fehlendem Behandlungswunsch vermutlich keine Konsequenzen hat. Der Patient wäre dabei über die verbleibende diagnostische Unsicherheit von bis zu 10 % zu informieren. Neue MRT- und CTA-Techniken sind derzeit dem bisherigen Standard der DSA im Nachweis nicht sicher überlegen, werden jedoch die invasive DSA in Zukunft weiter ersetzen können.

Empfehlungen (Diagnostik)	
Zum sicheren Ausschluss, zur exakten Graduierung und zur Therapieplanung einer DAVF <u>soll</u> eine DSA durchgeführt werden.	↑↑
Die DSA <u>sollte</u> primär in dem Zentrum stattfinden, in dem auch die Therapie geplant ist.	↑

2.5 Therapie

Allgemeine Empfehlungen

Die Behandlungsindikation wird anhand der klinischen Symptomatik, des bildmorphologischen Befunds mit Graduierung der DAVF und der Risiken der einzelnen Behandlungsoptionen gestellt. Eine enge interdisziplinäre Kooperation unter Einschluss von Neurologie, Neurochirurgie, Neuroradiologie und Strahlentherapie, jeweils mit umfassender Erfahrung in der Therapie zerebraler Gefäßmalformationen, ist eine wesentliche Voraussetzung für die erfolgreiche Therapie.

Grundsätzlich stehen für die Behandlung sowohl neurointerventionelle als auch neurochirurgische und strahlentherapeutische Therapiemodalitäten zur Verfügung, die je nach Fistelaufbau auch in Kombination der Therapiemodalitäten erfolgen können. Es kann zwischen einer prophylaktischen Therapie zur Ausschaltung einer gefährlichen Fistel und einer symptomkontrollierenden (palliativen) Therapie z. B. bei störendem pulssynchronem Ohrgeräusch unterschieden werden.

Die Therapieplanung erfordert eine exakte angiographische Lokalisation des Fistelpunkts. Ziel der Behandlung ist die stabile und vollständige Ausschaltung des Fistelpunkts einschließlich des arteriovenösen Übergangs und des initialen Segments der Drainagevene.

Prospektive, randomisierte Studien stehen nicht zur Verfügung. Das größte publizierte Register ist das „CONsortium for Dural arteriovenous fistula Outcomes Research (CONDOR)“, in dem Therapiedaten aus 14 internationalen Behandlungszentren retrospektiv zusammengeführt wurden [128]. Kürzlich erschienene Publikationen der CONDOR-Daten zur Behandlung niedriggradiger DAVF ergaben keinen Unterschied im Outcome unter konservativer oder invasiver Behandlung nach einer mittleren Nachbeobachtung von 3 Jahren [129]. In einer weiteren kürzlich erschienenen Publikation der CONDOR-Daten zur Behandlung höhergradiger DAVF (Borden-Typ II und III) unter Einschluss von 415 Behandlungsfällen und mittlerem Follow-up von ca. 2 Jahren wurde nur für die Embolisation (n = 324) ein signifikanter Vorteil bezüglich der Gesamtmortalität im Vergleich zur konservativen

Behandlung (n = 29) berichtet [130]. Die Blutungsraten pro 1000 Patientenjahre betrugen 101 unter konservativer Therapie gegenüber 9 nach Embolisation ($p = 0,02$), 22 nach Operation ($p = 0,25$) und 0 nach SRS ($p = 0,08$).

Konservative Therapie

Unter konservativer Therapie kommen spontane Fistelokklusionen vor. In der oben genannten Publikation des CONDOR-Registers wurde für niedriggradige DAVF eine spontane Verschlussrate von 24 % innerhalb von 3 Jahren beschrieben im Vergleich zu einer Obliterationsrate von 79 % nach Intervention [129]. In der zweiten genannten CONDOR Publikation wurden bei 4 von 19 Patientinnen und Patienten (21 %) mit Läsionen vom Borden-Typ II und III spontane Obliterationen innerhalb einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 13 Monaten berichtet [130]. Ein Patient (3,7 %) verstarb in dem Zeitraum an einer Folge der DAVF.

Auch eine extrakorporale Kompression z. B. der ipsilateralen A. carotis oder Okzipitalarterie z. B. dreimal täglich mit der kontralateralen Hand soll gelegentlich zu einem Verschluss führen. Halbach et al. beschrieben 1987 zwei Fallserien konservativ behandelter Pat.: bei 23 Pat. mit DAVF mit Drainage in den Sinus cavernosus ließen sich unter kombinierter Kompression der A. carotis und der V. jugularis durch den Patienten/die Patientin in 7 Fällen (30 %) eine komplette Obliteration sowie in einem Fall eine Verbesserung erreichen [131]. In der anderen beschriebenen Serie von DAVF mit Drainage in den Sinus transversus oder sigmoideus ließen sich nach Kompression der A. occipitalis bei 2 von 9 Pat. (22 %) eine komplette Obliteration sowie bei 3 Pat. (33 %) eine Verbesserung erreichen [132]. In beiden Fallserien wurden keinerlei Komplikationen der Behandlung beobachtet.

Grundsätzlich können benigne DAVF ohne retrograden Fluss in kortikale Venen konservativ behandelt werden. Bei beeinträchtigender Symptomatik wie störenden Ohrgeräuschen, starken Kopfschmerzen oder Augensymptomen kann dennoch eine Behandlungsindikation bestehen, auch wenn es sich angiographisch nicht um eine DAVF mit hohem Blutungsrisiko handelt.

Invasive Therapie

Endovaskuläre Behandlung

In der invasiven Behandlung der DAVF stellt das endovaskuläre Vorgehen die primäre Behandlungsoption dar und hier zumeist der Verschluss mit Flüssigembolisat [133].

Bei den endovaskulären Verfahren ist je nach Konfiguration der DAVF und Erreichbarkeit des Fistelpunkts ein transarterieller und/oder transvenöser Zugang möglich. Für die transarterielle Embolisation haben sich gegenüber den früher verwendeten Partikeln und Gewebeklebern Onyx® oder analoge Präparate, die aus einem Ethylen-Vinyl-Alkohol-Kopolymer bestehen und bei Kontakt mit dem Blutstrom präzipitieren, durchgesetzt. Die Durchdringung der Shuntzone mit Onyx® erfolgt durch eine langsame, unter Durchleuchtung kontrollierte Durchdringung des Fistelpunkts. Die Injektion kann für angiographische Kontrollen kurz unterbrochen werden, bis eine vollständige Ausschaltung der Fistel erreicht ist [134]. Nach einer neueren Serie von über 100 Fällen wurde ein vollständiger Fistelverschluss in 90,1 % der Fälle mit einer klinischen Komplikationsrate bis 4 % erreicht. Eine typische Komplikation mit u. U. bleibenden Schäden sind Hirnnervenausfälle durch

Schädigung der Vasa nervorum in etwa 1,5 % der Fälle [135, 136]. Die Effizienz der transarteriellen Embolisation mit Onyx® kann durch die zusätzliche Anwendung von Ballonkathetern gesteigert werden: Transvenös in einen Sinus eingebrachte Ballons verhindern bei Fisteln in der Sinuswand den Übertritt des Embolisats in das Lumen des venösen Blutleiters (sog. Sinus-Remodeling). Eine Blockade der zuführenden Arterien während der Injektion durch einen Doppellumenballonkatheter verhindert den Reflux entlang des Mikrokatheters und erleichtert das Vorschieben des Embolisats über längere Strecken. Auch diese komplexen Techniken sind mittlerweile standardisiert mit Okklusionsraten von über 80 % und niedrigen Komplikationsraten um 5 % anwendbar [137–139]. Verlaufsbeobachtungen nach erfolgreicher transarterieller Embolisation zeigen in 2–4,5 % der Fälle Rezidive, sodass sich die Frage der Notwendigkeit von Langzeitkontrollen stellt [135, 140].

Zur transvenösen Embolisation können insbesondere Coils zum Einsatz kommen. Manchmal gelingt auch eine venöse Sondierung des Fistelpunkts, über den auch wieder Flüssigembolisat eingebracht werden kann, ggf. auch in Kombination mit der Coilbehandlung. Die Coilokklusion des Übergangs zur Drainagevene ermöglicht einen punktgenauen Fistelverschluss. Das Drainagegefäß bleibt in seinem weiteren Verlauf erhalten, sodass eine venöse Umverteilung mit dem Risiko einer lokalen Volumenüberlastung vermieden wird [121].

Eine transvenöse Therapie kommt z. B. zur Anwendung, wenn die arteriellen Gefäße von Kaliber und Verlauf so konfiguriert sind, dass eine Sondierung in der Nähe des Fistelpunkts nicht möglich erscheint, die zuführenden Arterien relevant an der Versorgung von Hirnnerven beteiligt sind oder Verbindungen zu hirnversorgenden Arterien aufweisen [134]. Der venöse Zugang kann transfemorale über die V. jugularis interna erfolgen. In Einzelfällen wird auch die Kombination mit einer chirurgischen Freilegung eines Fistelgefäßes gewählt. Auch die erfolgreiche Behandlung über einen transorbitalen Zugang oder die direkte Sinuspunktion über ein Bohrloch sind beschrieben [141–144].

Transvenös werden in der Regel DAVF zum Sinus cavernosus, zum Hypoglossuskanal und auch transvenös gut erreichbare, in kortikale Venen drainierende Fisteln embolisiert [120, 145, 146]. Erfolgsraten (bis 90 %) und Komplikationsraten (um 5 %) sind ähnlich wie bei transarteriellen Embolisationen [145].

In einer japanischen retrospektiven Registerstudie unter Berücksichtigung von 1940 Prozeduren bei 1458 Patientinnen und Patienten lag die 30-Tages-Morbidität bei 2,8 %, 16 Pat. (0,8 %) starben [147]. Mit einer erhöhten Komplikationsrate assoziiert waren hier unter anderem eine venöse Drainage („Non-sinus-type location“) und die Behandlung in einer Klinik, in der im Beobachtungszeitraum weniger als 10 solcher endovaskulärer Eingriffe durchgeführt wurden. Der Anteil erfolgreicher Komplettookklusionen betrug 26 % nach transarterieller und 68 % nach transvenöser Behandlung. In einer Metaanalyse unter Berücksichtigung von 22 überwiegend retrospektiven Studien mit insgesamt 1043 Pat. zur endovaskulären Therapie kavernös drainierender DAVF wurde eine komplette Symptomregredienz in 85 % der Fälle beschrieben, die Komplikationsrate betrug 7,8 % und die Mortalität mit einem berichteten Todesfall 0,1 % [120].

Die Studien zur endovaskulären Behandlung von DAVF bewegen sich durchweg auf dem Niveau von Fallserien, in denen vermutlich symptomatische Pat. mit Behandlungswunsch überrepräsentiert sind. So wurden innerhalb des CONDOR-Registers 77 % der eingeschlossenen Pat. mit niedriggradigen

Borden-I-Fisteln endovaskulär behandelt. Randomisierte Studien zur Behandlung vs. konservatives Management wurden bei DAVF bislang nicht durchgeführt. Dies liegt an der relativen Seltenheit der DAVF und den nach den gängigen Klassifikationen hohen Risiken im Spontanverlauf aggressiver Fisteln. Im Gegensatz zur risikoreichen Behandlung pialer AVM zeigen die Beobachtungsstudien übereinstimmend niedrige Komplikationsraten der endovaskulären Therapie von DAVF von 4–5 % mit meist leichteren und oft vorübergehenden Hirnnervenstörungen [120, 135]. Aufgrund des mit der Publikation von Fallserien verbundenen Bias-Risikos ist die Durchführung von prospektiven Studien mit kontrollierter Datenerhebung auch für DAVF wünschenswert. Das CONDOR-Register ist ein erster Schritt in diese Richtung.

Chirurgische Therapie

Die neurochirurgische Behandlung einer DAVF besteht in der exakten Identifikation des Fistelpunkts und der Ausschaltung derselben durch Koagulation und Durchtrennung oder Clipping. Der operative Zugangsweg kann in manchen Fällen sehr zeitaufwendig und komplex sein, die eigentliche Fistelausschaltung ist in der Regel unproblematisch. Die Operation gilt grundsätzlich als Zweitlinientherapie, wenn eine endovaskuläre Behandlung nicht möglich oder riskant erscheint. Speziell für die Behandlung ethmoidaler DAVF wurden jedoch in einer Metaanalyse unter Berücksichtigung von 5 Studien mit insgesamt 81 Patientinnen und Patienten überlegene Ergebnisse in Bezug auf kompletten Verschluss und klinisches Ergebnis unter Operation versus endovaskulärer Behandlung beschrieben [124].

Typische Komplikationen sind unter anderem Infektionen, gefährlicher Blutverlust, Hirnnervenläsionen oder ein persistierendes Liquorleck.

Stereotaktische Radiochirurgie (Stereotactic Radiosurgery, SRS)

Eine weitere, allerdings selten eingesetzte Behandlungsoption ist die stereotaktische Bestrahlung, die bei umschriebenen Fisteln und bei Risikopat. eingesetzt werden kann. Eine Kombination mit vorheriger neuroradiologischer Intervention und Teilembolisation ist möglich und muss individuell entschieden werden. Die Okklusionsraten sind jedoch niedriger und ein Verschluss der DAVF tritt erst nach einer Latenz von Monaten bis Jahren ein. In einer kürzlich publizierten Übersichtsarbeit und Metaanalyse unter Berücksichtigung von 21 Studien mit 705 Pat. wurde eine Rate kompletter Okklusionen von 69 % berichtet [148]. Die Rate an Symptomverbesserung und/oder Heilung betrug 97 %. Komplikationen im Sinne von Blutungen und permanenten neurologischen Defiziten nach Strahlentherapie wurden in 1,1 % der Fälle berichtet.

Empfehlungen (Therapie)	
Benigne, asymptomatische DAVF <u>sollen</u> in der Regel konservativ behandelt werden.	↑↑
Die invasive Behandlung benigner DAVF <u>kann</u> nach sorgfältiger Aufklärung über Nutzen und Risiken <u>erwogen werden</u> , wenn störende Symptome wie ein pulssynchrones Ohrgeräusch vorliegen.	↔
Für aggressive DAVF <u>soll</u> bei vertretbarem Interventionsrisiko eine zeitnahe invasive Behandlung erfolgen.	↑↑
Die Entscheidung zur invasiven Behandlung <u>soll</u> interdisziplinär von einer Gruppe von Neurochirurginnen und Neurochirurgen, Neuroradiologinnen und Neuroradiologen, Strahlentherapeutinnen und Strahlentherapeuten sowie Neurologinnen und Neurologen mit besonderer Erfahrung in der Behandlung, die es in einem spezialisierten neurovaskulären Zentrum gibt, getroffen werden.	↑↑

Ambulante Anbindung und Nachsorge

Belastbare Daten aus randomisierten Studien fehlen bislang. Die folgenden Empfehlungen basieren auf Erfahrung und theoretischen Überlegungen der Autorinnen und Autoren.

Konservative Therapie

In seltenen Fällen kann eine benigne Läsion in eine aggressive konvertieren. In einer monozentrischen Untersuchung entwickelten 2 % der gut 100 Patientinnen und Patienten während einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 28 Monaten eine kortikale venöse Drainage unter reiner Observation oder palliativer symptomatischer Therapie [149]. Daher sollten auch benigne Läsionen regelmäßig bildgebend kontrolliert werden. MRT- und MRA-Kontrollen nach 6 Monaten und nach 2 Jahren erscheinen dabei bei konstanter Symptomatik sinnvoll. Bei einer Umstellung der venösen Drainage mit Rekrutierung kortikaler Venen kommt es häufig zu einer Änderung der Symptomatik, die in jedem Fall Anlass zu einer bildgebenden Kontrolluntersuchung sein sollte. Pat. mit benignen Fisteln und postthrombotischen Stenosen des drainierenden Sinus sollten ggf. enghemmaschiger kontrolliert werden. Studien, die den Wert regelmäßiger MRT-Kontrollen belegen, gibt es derzeit nicht.

Endovaskuläre Behandlung

Der Erfolg der endovaskulären Fistelausschaltung wird mit abschließenden DSA-Serien kontrolliert. Danach sollte zumindest eine bildgebende Verlaufsuntersuchung nach ca. 6 Monaten erfolgen, um die Stabilität des Fistelverschlusses zu belegen. Berichte über Rezidive im Langzeitverlauf in mindestens 2 % der Fälle und das Auftreten von De-novo-Fisteln in 1,5 % der Fälle legen weitere Verlaufsuntersuchungen z. B. nach 1–2 Jahren nahe [140]. Diese sollten auch erfolgen, wenn es im Verlauf zu neuen Symptomen kommt. Für die Kontrollen sind MRT- und MRA-Untersuchungen wahrscheinlich ausreichend. Bei klinischem und/oder MRT-Verdacht auf ein Fistelrezidiv oder unzureichender Beurteilbarkeit der Schnittbilddiagnostik sollte eine DSA-Kontrolle durchgeführt werden.

Operation

Zum sicheren Nachweis einer definitiven Okklusion ist eine DSA notwendig.

SRS

Bis zur kompletten Okklusion werden jährliche MRT-Kontrollen empfohlen. Zum sicheren Nachweis einer definitiven Okklusion ist eine DSA notwendig.

Empfehlungen (Nachsorge)	
Bei konservativ behandelten DAVF <u>sollten</u> bildgebende Verlaufskontrollen (z. B. nach 6 Monaten und nach 2 Jahren) erfolgen.	↑
Nach endovaskulärer Behandlung <u>sollten</u> bildgebende Verlaufskontrollen nach 6 Monaten und nach 1–2 Jahren erfolgen.	↑
Verlaufsuntersuchungen nach endovaskulärer Behandlung <u>können</u> zunächst nicht invasiv mit MRT und MRA durchgeführt werden.	↔
Bei Verdacht auf ein Rezidiv oder bei unklaren MRT-Befunden <u>sollte</u> eine DSA durchgeführt werden.	↑

3 Kavernom

3.1 Was gibt es Neues?

- Ein Kavernom stellt nach einer aktuellen Studie und Metaanalyse keine pauschale Kontraindikation für eine gerinnungshemmende Medikation dar [150].
- Bei einer Kavernomresektion zur Behandlung einer strukturellen Epilepsie senkt die zusätzliche Resektion des Hämosiderinsaums die Wahrscheinlichkeit persistierender Anfälle.

3.2 Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Die Diagnose beruht vorwiegend auf der MRT. Am besten stellen sich Kavernome in Gradientenecho- und suszeptibilitätsgewichteten Sequenzen dar.
- Eine frühzeitige mikrochirurgische Resektion ist bei Patientinnen und Patienten mit zerebralen Kavernomen und epileptischen Anfällen oder erhöhtem Blutungsrisiko bei gut zugänglicher Kavernomlokalisierung sinnvoll. Konservative Therapieansätze sind symptomorientiert.
- Eine eingehende Familienanamnese sollte, insbesondere bei Pat. mit multiplen Kavernomen, stets erhoben werden. Pat. mit multiplen Kavernomen sollte eine genetische Testung angeboten werden. Im Falle eines positiven Befundes kann die Testung nach genetischer Beratung auf Familienangehörige erweitert werden.
- Pat., bei denen epileptische Anfälle Hauptsymptom sind, sollten vor einer operativen Therapie von einer/einem epileptologisch erfahrenen Kollegin/Kollegen gesehen werden. Bei Pat. mit

pharmakorefraktären kavernomassoziierten Epilepsien wird ein Video-EEG-Monitoring empfohlen.

- Im Rahmen einer neurochirurgischen Sanierung bei kavernomassoziiierter Epilepsie soll nach Möglichkeit der Hämosiderinsaum reseziert werden.

3.3 Definition und Klassifikation

Begriffsdefinitionen

Kavernome sind gutartige Gefäßfehlbildungen, die aus endothelbekleideten Kavernen in einer kollagenen Matrix bestehen und kein Hirngewebe enthalten [151, 152]. Kavernome machen mit einer Prävalenz von 0,2–0,9 % [11, 151–155] etwa 8–15 % der Gefäßfehlbildungen des Gehirns aus [156].

Bei etwa 6 % der Patientinnen und Patienten liegen familiäre Kavernome vor [156–159]. In der Regel finden sich dann multiple, überwiegend supratentoriell gelegene Kavernome [160]. Der Erbgang ist autosomal dominant. Multiple Kavernome können außerdem durch eine Ganzhirnbestrahlung verursacht werden oder in topographischer Nachbarschaft zu einer bestehenden entwicklungsbedingten Venenanomalie (Developmental Venous Anomaly, DVA) entstehen [152, 161].

Klassifikationen

Kavernome lassen sich nach Größe, Lage (tief vs. oberflächlich [162], lobärer Lokalisation [163], supra- vs. infratentoriell, vorhandener oder fehlender Kortextbeteiligung [164]), ihrer Anzahl (einzeln oder multipel) und sporadischem vs. familiärem Auftreten (und ggf. nach vorliegender Mutation) [165] einteilen [152].

Symptomatik

Die häufigsten Symptome sind epileptische Anfälle (ca. 50 %) oder fokal-neurologische Symptome und/oder Kopfschmerzen durch einen direkten raumfordernden Effekt oder eine Blutung [32, 152, 166].

3.4 Diagnostik

Im Fall epileptischer Anfälle ist eine epilepsieorientierte Anamnese inklusive Risikofaktoren für eine Epilepsie und Anfallssemiologie notwendig, um Hinweise zu erhalten, ob die epileptischen Anfälle mit dem Kavernom in Zusammenhang stehen oder unabhängig davon auftreten.

Darüber hinaus ist eine Familienanamnese hinsichtlich familiärer Kavernome notwendig, da ein familiäres Auftreten das Risiko für multiple Kavernome erhöht.

Die neurologische Untersuchung zielt auf die Feststellung von fokal-neurologischen Defiziten sowie ggf. einer Nackensteifigkeit und Hirndruckzeichen ab.

Bildgebung

MRT

Aufgrund von Hämatomen in unterschiedlichen Stadien, fokalen Fibrosen und Kalzifikationen stellen sich Kavernome in der MRT in T2-gewichteten Sequenzen als Läsionen mit einem Zentrum gemischter Signalintensität dar, das häufig von einem Hämosiderinsaum umgeben ist [167, 168]. Kavernome können sehr klein sein und daher in der Routine-MRT inklusive dünn-schichtiger TSE-Sequenz übersehen werden. Aufgrund der Hämosiderinablagerungen kommt es jedoch in T2*-gewichteten Gradientenechosequenzen zu einer deutlichen Signalauslöschung, die über die Ausdehnung des Kavernoms hinausgehen kann („blooming“), sodass diese Sequenz zur Diagnostik von Kavernomen ergänzend durchgeführt werden sollte. [156] Suszeptibilitätsgewichtete Sequenzen (SWI) scheinen eine höhere Sensitivität beim Nachweis von Kavernomen aufzuweisen als die herkömmlichen Gradientenecho-Sequenzen [161, 169]. Kleinere Kavernome sind auf SWI-Aufnahmen als punktförmige Signalauslöschung sichtbar. Differenzialdiagnostisch ist an Mikroblutungen anderer Genese zu denken (z. B. traumatische Hirnschädigung, zerebrale Mikroangiopathie bei Pat. mit Gefäßrisikofaktoren). Eine in manchen Fällen das Kavernom begleitende DVA lässt sich in kontrastmittelgestützten Aufnahmen oder in SWI-Technik darstellen [170, 171].

Im Rahmen einer akuten Blutung kann das zugrunde liegende Kavernom durch Blut und Blutabbauprodukte maskiert sein, weshalb bei entsprechendem Verdacht eine Kontrollbildgebung im Verlauf empfohlen wird.

Unterschiedliche Definitionen einer Kavernomblutung (z. B. intra- oder extraläsional, symptomatisch) in den Studien erschweren die Vergleichbarkeit der Ergebnisse und die Übertragung in die Praxis [166, 168]. Im Falle einer Kavernomblutung sollten neben der Beschreibung von Lokalisation und Größe der Gesamtläsion insbesondere das Alter der Blutung (akut/frisch vs. chronisch) sowie das Ausmaß der Blutung (insbesondere außerhalb des Hämosiderinrings) genau beschrieben und als symptomatisch oder asymptomatisch definiert werden.

Computertomographie

Für den Nachweis von Verkalkungen und akuten Blutungen ist die CT, vor allem im Rahmen der Akut- und Notfalldiagnostik, geeignet.

Digitale Subtraktionsangiographie (DSA)

Eine DSA wird bei eindeutiger Diagnose nicht empfohlen.

Genetische Diagnostik

Die meisten diagnostizierten Fälle hereditärer Kavernome werden als Zufallsbefund detektiert. Asymptomatische Risikoverwandte jedes Alters können durch genetische Tests untersucht werden, wenn die familienspezifische pathogene Variante bekannt ist. Dies kann helfen, eine frühzeitige Diagnose und Überwachung derjenigen zu ermöglichen, die ein hohes Risiko haben, eine CCM zu entwickeln [172]. Durch eine hochauflösende MR-Untersuchung der zerebralen venösen

Angioarchitektur in SWI-Technik kann wahrscheinlich ebenfalls zwischen der familiären und einer sporadischen Form multipler Kavernome unterschieden werden [161].

EEG-/Video-EEG-Monitoring

Bei Pat. mit zerebralen Kavernomen und pharmakoresistenten symptomatischen Epilepsien wird die Durchführung eines Video-EEG-Monitorings empfohlen, um psychogene Anfälle auszuschließen und zu eruieren, ob die epileptogene Zone mit der Lokalisation des Kavernoms übereinstimmt oder die epileptischen Anfälle unabhängig vom Kavernom auftreten [173]. Eine genaue Klassifikation der Anfälle, Beurteilung der Konkordanz zwischen Anfallssymptomatik und Kavernomlokalisierung sowie der Ausschluss einer dualen Pathologie sind essenziell [174]. Das Video-EEG-Monitoring dient darüber hinaus der Planung des operativen Vorgehens (Läsionektomie vs. erweiterte ggf. Elektrokortikographie (ECoG)-geleitete Läsionektomie) [175].

Bei Patientinnen und Patienten mit multiplen Kavernomen und epileptischen Anfällen ist es oft möglich, ein einzelnes epileptogenes Kavernom zu identifizieren, sodass ein epilepsiechirurgischer Eingriff ohne invasives Monitoring möglich ist [176]. Bei diskordanten Befunden in EEG, Anfallssymptomatik und MRT kann vor einem epilepsiechirurgischen Eingriff die Durchführung eines invasiven Monitorings erforderlich sein. Der Nutzen einer intraoperativen Elektrokortikographie (ECoG) ist bisher unklar [177, 178].

Empfehlungen (Diagnostik)	
Bei eindeutiger Diagnose <u>sollte</u> im Rahmen der primären Diagnostik <u>keine</u> DSA erfolgen.	↓
Zur Detektion und Beurteilung von Zahl und Ausmaß zerebraler Kavernome <u>sollte</u> eine MRT-Untersuchung einschließlich T1-, T2-, und hämsensitiver Sequenzen durchgeführt werden.	↑
Zum Ausschluss einer begleitenden DVA <u>sollte</u> präoperativ eine MRT mit Kontrastmittel durchgeführt werden.	↑
Bei ätiologisch unklarer intrazerebraler Blutung <u>sollte</u> bei entsprechendem Verdacht und möglicher Maskierung durch die Blutung eine Kontroll-MRT nach 3 Monaten erfolgen.	↑
Eine genetische Beratung <u>soll</u> Pat. mit multiplen Kavernomen und/oder familiärer Häufung von Kavernomen angeboten werden.	↑↑
Bei Pat. mit pharmakoresistenten symptomatischen Epilepsien <u>soll</u> ein Video-EEG-Monitoring durchgeführt werden.	↑↑

3.5 Therapie

Allgemeine Empfehlungen

Große randomisierte Studien mit eindeutigem Ergebnis zur Entscheidung bzgl. eines konservativen Vorgehens versus invasive Sanierung fehlen bisher. Die Therapie eines Kavernoms bleibt damit eine Einzelfallentscheidung und richtet sich sowohl nach der Lokalisation des Kavernoms, der Zugänglichkeit für eine Resektion und der Nähe zu eloquenten Kortexarealen als auch nach den Symptomen und dem Blutungsrisiko.

Das Blutungsrisiko liegt bei etwa 0,25–3,1 % pro Patientenjahr [179, 180] und ist mit etwa 4,5% pro Patientenjahr nach stattgehabter Blutung erhöht [181]. Patientinnen und Patienten mit sogenannten tiefliegenden Kavernomen (Basalganglien, Insel, Thalamus und insbesondere Hirnstamm) weisen zum Teil noch sehr viel höhere Blutungswahrscheinlichkeiten auf [182, 183]. Es besteht ein höheres Blutungsrisiko früh nach dem ersten Ereignis, welches über die Zeit abnimmt [184–188]. In einer aktuellen monozentrischen Untersuchung unter Einschluss von 42 Pat. fand sich ein hohes Risiko für eine dritte Blutung innerhalb von 5 Jahren nach dem zweiten Ereignis (66,7 %) [189]. Die dritte Blutung war in 37 % der Fälle mit einer neurologischen Verschlechterung assoziiert.

Der kombinierte Befund eines Kavernoms mit einer begleitenden DVA wurde in der Literatur wiederholt als Prädiktor für ein erhöhtes Blutungsrisiko beschrieben [190–193]. Eine große monozentrische Untersuchung unter Einschluss von 731 behandelten Pat. mit zerebralem, nicht familiärem Kavernom bestätigte dies nicht [194]: Es fand sich keine Assoziation von DVA mit einem erhöhten (Re-)Blutungsrisiko über 5 Jahre (Follow-up 2338 Personenjahre, 76 Blutungsereignisse).

Besonders Operationen von Hirnstammkavernomen unterliegen einem ernst zu nehmenden Morbiditätsrisiko [156]. In einer Übersicht unter Berücksichtigung von insgesamt 1390 in der Literatur berichteten Pat. fanden sich eine frühe postoperative Morbiditätsrate von 45 % und eine langfristige Verschlechterung bei etwa 15 %, die Gesamtmortalitätsrate betrug 1,5 % [195].

Konservative Therapie

Bei inzidentell diagnostizierten Kavernomen sowie bei Kavernomen mit einem geringen Risiko symptomatischer Blutungen und/oder einem hohen Risiko postoperativer Defizite ist ein abwartendes Verhalten gerechtfertigt.

Die konservative Therapie umfasst eine Therapie der durch das Kavernom hervorgerufenen Symptome, z. B. die rehabilitative Behandlung fokaler neurologischer Defizite.

In einer Kohortenstudie (n = 300; 7,4 Jahre Follow-up) wurde das Risiko einer gerinnungshemmenden Medikation untersucht. Unter Thrombozytenaggregationshemmung oder Antikoagulation lag das Risiko einer neuen intrakraniellen Blutung und/oder eines neu aufgetretenen neurologischen Defizits unter Gerinnungshemmung niedriger (1 (2 %) von 61 vs. 29 (12 %) von 239 Pat. [150]. In einer Metaanalyse der Autoren unter Berücksichtigung von insgesamt 6 Kohortenstudien bestätigte sich der Zusammenhang (8 [3 %] von 253 vs. 152 [14 %] von 1089 Pat.). Eine randomisierte, kontrollierte prospektive Studie existiert jedoch bisher nicht, sodass aktuell noch keine Empfehlung für eine entsprechende Therapie gegeben werden kann.

Auch eine Behandlung von Kavernompat. mit Betablockern und Statinen wird insbesondere für familiäre Fälle diskutiert. Dies ist aber ebenfalls nur auf der Grundlage retrospektiver Daten bzw. von Einzelfallberichten erfolgt, sodass sich auch für diese Medikamente aktuell noch keine Therapieempfehlung ergibt [196].

Bei Pat. mit kavernomassoziierten ersten epileptischen Anfällen sollte wegen der hohen Wahrscheinlichkeit weiterer Anfälle die Indikation zur antikonvulsiven Medikation gestellt werden. Nach der aktuellen Epilepsiedefinition der International League Against Epilepsy (ILAE) kann bereits

nach einem Anfall die Diagnose einer Epilepsie gestellt werden [32, 197]. In Übereinstimmung mit den Empfehlungen der Cavernoma Alliance UK und des National Institute of Clinical Excellence (NICE) sollten alle Pat. mit einem ersten Anfall, auch wenn ein zerebrales Kavernom als ursächlich angesehen wird, dringend zu einem Spezialisten/einer Spezialistin mit Ausbildung und Expertise auf dem Gebiet der Epileptologie überwiesen werden, u. a., um den Kausalzusammenhang zu klären und eine entsprechende Therapie zu initiieren.

Weitere, spezielle Therapieformen

Operative Therapie

Eine frühzeitige mikrochirurgische Resektion ist eine effektive Methode bei Patientinnen und Patienten mit zerebralen Kavernomen und epileptischen Anfällen oder hohem Blutungsrisiko.

Ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht, wie oben erwähnt, grundsätzlich bei einer Hirnstammlokalisation und (vor allem zeitnah) nach bereits stattgehabter Blutung [183]. Bei wiederholten Hirnstammb Blutungen aus einem Kavernom können Pat. vital gefährdet sein. In diesen Fällen erscheint die operative Entfernung der Läsion unter bestimmten Kriterien in einem hierfür spezialisierten Zentrum ratsam [198], auch wenn bisher keine randomisierte, kontrollierte Studie zum Benefit einer Resektion gegenüber konservativem Prozedere vorliegt.

Die Läsion sollte komplett reseziert werden, um die Re-Blutungswahrscheinlichkeit zu minimieren. Das notwendige Ausmaß der Resektion umliegenden Hämosiderins und gliotischen Gewebes bei Pat. mit symptomatischer Epilepsie wird kontrovers diskutiert [174, 175, 199–206]. Allgemein wird angenommen, dass nicht das Kavernom selbst, sondern die umgebende Gewebsgliose epileptogen ist. Eine systematische Übersicht mit Metaanalyse konnte überzeugend darlegen, dass die zusätzliche Resektion des Hämosiderinsaums die Wahrscheinlichkeit von persistierenden Anfällen reduziert (OR = 0,62; p = 0,01) [207]. In der Praxis wird die diesbezügliche Resektionsstrategie ggf. vom Bestehen und der Medikamentenresponse einer symptomatischen Epilepsie sowie von der Nähe des Kavernoms zu eloquenten kortikalen Arealen und Bahnen abhängig gemacht [161, 208, 209].

Operatives Vorgehen: In jedem Fall ist das operative Risiko mit dem Benefit einer Operation für den betroffenen Patienten/die betroffene Patientin individuell abzuwägen. Je nach Lokalisation ist der routinemäßige Einsatz des intraoperativen Ultraschalls und/oder der intraoperativen Elektrophysiologie indiziert [152, 208, 210]. Bei Kavernomen in eloquenten Hirnarealen ist gegebenenfalls ein intraoperatives neurophysiologisches Monitoring sinnvoll [156, 208].

Wegen des Blutungsrisikos und der negativen Korrelation zwischen Epilepsiedauer (von über einem Jahr) und dem postoperativen Anfallsoutcome wird empfohlen, bereits nach Versagen eines Antiepileptikums eine prächirurgische Epilepsiediagnostik durchzuführen [211].

Auf Basis der aktuellen Evidenz wird bezüglich einer operativen Therapie empfohlen, wenigstens die kortikalen Anteile eines ggf. vorhandenen Hämosiderinsaums eines epileptogenen zerebralen Kavernoms zu resezieren, wenn dieses ohne die Verursachung neurologischer Defizite möglich sein sollte [211, 212]. Eine Elektrokortikographie kann die Wahrscheinlichkeit einer postoperativen Anfallsfreiheit erhöhen [178].

Radiochirurgie

Der genaue radiobiologische Mechanismus nach Bestrahlung ist noch nicht völlig geklärt. Die Radiochirurgie führt am ehesten ähnlich wie bei AVM durch Endothelzellproliferation zu einer progressiven Obliteration des Kavernoms [167, 213]. Dieser Prozess benötigt etwa 1–3 Jahre, in denen das Blutungsrisiko nicht ausgeschaltet ist [214]. Die Morbiditätsrate nach Radiochirurgie liegt in neueren Studien bei 8–20 % [215, 216].

Für die Radiochirurgie sind bisher keine eindeutigen Indikationen und keine notwendige Dosis festgelegt. Der Nutzen zur Verhinderung erneuter Kavernomblutungen ist bisher unklar und wird kontrovers diskutiert. Neuere Daten zeigen eine Volumenreduktion und positive Beeinflussung der neurologischen Symptome sowie eine Abnahme der jährlichen Blutungsrate durch die Radiochirurgie bei vertretbarer Nebenwirkungsrate. Randomisierte, kontrollierte, prospektive Studien zum Vergleich von Neurochirurgie, Radiochirurgie und einer abwartenden konservativen Behandlung stehen jedoch aus. Insgesamt besteht daher keine generelle Empfehlung für diese Therapieform bei Kavernomen. Sie ist jedoch bei in Hochrisiko-Lokalisationen gelegenen Kavernomen mit wiederholten Blutungen individuell zu diskutieren.

Empfehlungen (Therapie)

Es besteht keine medikamentöse Behandlungsempfehlung für Patientinnen und Patienten mit Kavernomen zur Senkung des Blutungsrisikos; ASS ist nicht kontraindiziert, wenn eine andere Indikation für die Einnahme vorliegt.	/
Eine radiochirurgische Behandlung <u>kann</u> bei in Hochrisiko-Lokalisationen gelegenen Kavernomen mit wiederholten Blutungen nach interdisziplinärer Konsensfindung in spezialisierten Zentren und sorgfältiger Aufklärung über Nutzen und Risiken <u>erwogen werden</u> .	↔
Bei kavernomassoziierter therapieresistenter Epilepsie <u>soll</u> zeitnah (innerhalb eines Jahres) die Möglichkeit einer Resektion des Kavernoms im Rahmen eines epilepsiechirurgischen Eingriffs geprüft werden.	↑↑
Im Rahmen einer neurochirurgischen Sanierung bei kavernomassoziierter Epilepsie <u>soll</u> nach Möglichkeit der Hämosiderinraum reseziert werden.	↑↑

Ambulante Anbindung und Nachsorge

Eine Kontrollbildgebung mittels MRT wird bei Auftreten neuer Symptome oder Symptomverschlechterung empfohlen.

Leitlinien und Empfehlungen anderer Fachgesellschaften und Interessenverbände:

Genetic Alliance UK/Cavernoma Alliance UK: Guidelines for the management of cerebral cavernous malformations in adults

Im Auftrag der Angioma Alliance (Selbsthilfegruppe, USA): Akers et al.: Konsensus Empfehlungen [217]