

Aus der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie,
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. A. Bücken M. Sc.

**Evaluation reperfundierter pulmonaler
AV-Malformationen bei Morbus Osler**

**Dissertation zur Erlangung des Grades einer Doktorin der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES**

2025

vorgelegt von:

Bianca Gulich

geb. am: 26.05.2000 in Homburg/Saar

Tag der Promotion: 15.12.2025

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Matthias Hannig

Berichterstatter: Prof. Dr. Günther Schneider

Prof. Dr. Robert Bals

Prof. Dr. Peter Minko

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. dent. M. Hannig
Betreuer: Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. G. K. Schneider

Anschrift: Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
Kirrbergerstraße, Geb. 50.1
Universitätsklinikum des Saarlandes, 66421
Homburg/Saar

Widmung

Meiner Familie

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	I
-----------------------------------	----------

ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	II
-----------------------------------	-----------

1 ZUSAMMENFASSUNG.....	1
-------------------------------	----------

1.1 Deutsche Zusammenfassung	1
------------------------------------	---

1.2 Abstract.....	2
-------------------	---

2 EINLEITUNG	3
---------------------------	----------

2.1 Ziel der Arbeit	3
---------------------------	---

2.2 Grundlagen	3
----------------------	---

2.2.1 Historie und Prävalenz	3
------------------------------------	---

2.2.2 Genetik	3
---------------------	---

2.2.3 Symptome.....	4
---------------------	---

2.2.4 Pathophysiologie	4
------------------------------	---

2.2.5 Diagnostik	5
------------------------	---

2.2.6 Therapie.....	6
---------------------	---

2.2.7 Komplikationen.....	9
---------------------------	---

3 MATERIAL UND METHODE	10
-------------------------------------	-----------

3.1 Selektierung des Patientenkollektivs	10
--	----

3.2 Bildgebung.....	10
---------------------	----

3.3 Durchführung einer Angiographie zur Embolisation bei M. Osler und Follow-up.....	11
--	----

3.4 Statistik	12
---------------------	----

4 ERGEBNISSE	14
---------------------------	-----------

4.1 Ergebnisse des Screenings.....	14
------------------------------------	----

4.2 Reperusions- und Nachbeobachtungszeitraum.....	14
4.3 Reperusionsrate	15
4.4 Weitere Selektierung des Patientenkollektivs.....	15
4.5 Rekanalisation	16
4.5.1 Geschlecht und Alter bei Embolisation der Patienten mit Rekanalisation	16
4.5.2 Anzahl und Embolisationsmaterialien der Malformationen.....	17
4.5.3 Anzahl der therapierten und rekanalisierten Malformationen pro Person.....	17
4.5.4 Alter der Patienten bei Re-Embolisation.....	18
4.5.5 Zeitraum zwischen Embolisation und erstmals detektierter Rekanalisation	18
4.5.6 Material der implantierten Embolisationsobjekte	19
4.5.7 Aufteilung der Patienten mit Rekanalisation nach Ort der Behandlung.....	19
4.6 Vergleichsgruppe.....	20
4.6.1 Geschlecht und Alter bei Embolisation der Patienten ohne Reperfusion.....	20
4.6.2 Anzahl und Embolisationsmaterialien der Malformationen.....	20
4.6.3 Material der implantierten Embolisationsobjekte in der Vergleichsgruppe	21
4.7 Statistik zu dem Alter und Geschlechterverteilung der beiden Gruppen.....	22
4.8 Embolisationsobjekte beider Gruppen.....	22
4.9 Durchmesser der zuführenden Arterie	22
4.10 Lage der therapierten AV-Malformationen	24
4.11 Auswertung der angiographischen Bilder bei Re-Embolisation und Voraufnahmen.....	25
4.12 Evaluation der reperfundierten Malformationen	29
4.12.1 Unzulängliche Konfiguration der Spiralen.....	29
4.12.2 Aneurysmatische Veränderungen im Bereich der implantierten Spiralen	31
4.12.3 Implantation von ablösbaren Spiralen zur Embolisation von AV-Fisteln.....	32
4.12.4 Resorption des Embolisationsmaterials.....	32
4.12.5 Größenwachstum der zuführenden Arterie	33

4.12.6 Reperfusion eines Amplatzer™ Vascular Plugs	33
4.12.7 Unklare Reperfusionsursache	34
4.12.8 Stärke der implantierten Spiralen	35
4.13 Kollateralkreislauf	36
4.13.1 Embolisationsort und Reperfusionszeitraum	36
4.13.2 Evaluation der Angiographieaufnahmen der Kollateralkreisläufe	37
5 DISKUSSION	40
5.1 Vergleich der eigenen Ergebnisse mit denen aus der Literatur	40
5.2 Kritische Betrachtung der eigenen Untersuchung	49
5.3 Ausblick	50
5.4 Schlussfolgerungen	50
6 LITERATURVERZEICHNIS	52
7 PUBLIKATION / PRÄSENTATIONEN / DANKSAGUNG	59
7.1 Publikation	59
7.2 Präsentationen	59
7.3 Danksagung	59
8 LEBENSLAUF	60
9 ANHANG	62
9.1 Patienten mit Rekanalisation	62
9.2 Patienten mit Kollateralenbildung	63
9.3 Patienten ohne Reperfusion	64

Abkürzungsverzeichnis

AVM	Arteriovenöse Malformation
PAVM	Pulmonale arteriovenöse Malformation
AVP	Amplatzer™ Vascular Plug
MRA	Magnetresonanztomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
CT	Computertomographie
HHT	Hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie
UKS	Universitätsklinikum des Saarlandes
IBM SPSS Statistics	Statistical Package for the Social Sciences; Statistik-Software der Firma International Business Machines Corporation (IBM)
NCSS statistical software	Statistiksoftware der Firma NCSS LLC
TTCE	Transthorakale Kontrastechokardiographie
M.	Morbus
A.	Arteria
V.	Vena
F	French
w	weiblich
m	männlich
Abb.	Abbildung

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Aufbau einer einfachen PAVM.....	5
Abbildung 2 (a-d):	Die verschiedenen Modelle der Amplatzer™ Vascular Plugs: AVP I (a) , AVP II (b) , AVP III (c) , AVP 4 (d) (Bilder von St. Jude Medical)	8
Abbildung 3:	Schaubild zur Selektierung der 345 Patienten mit Verdacht auf oder nachgewiesenem M. Osler	10
Abbildung 4:	Aufteilung der 345 Patienten mit Verdacht auf oder nachgewiesenem M. Osler und Screening auf neu entstandene oder reperfundierte PAVM an der Universitätsklinik des Saarlandes	14
Abbildung 5:	Schematische Aufteilung der Patienten mit Embolisation von therapie relevanten PAVM.....	16
Abbildung 6:	Aufteilung der Patienten mit Rekanalisation nach Alter bei Embolisation	16
Abbildung 7:	Anzahl der therapierten Malformationen pro Person von den Patienten mit Rekanalisation.....	17
Abbildung 8:	Anzahl der rekanalisierten Malformationen pro Person	18
Abbildung 9:	Alter der Patienten mit Rekanalisation bei Re-Embolisation	18
Abbildung 10:	Aufteilung der Zeitspannen zwischen Embolisation und Re-Embolisation.....	19
Abbildung 11:	Aufteilung der Patienten ohne Reperfusion nach Alter bei Embolisation	20
Abbildung 12:	Verteilung der therapierten Malformationen pro Person in der Vergleichsgruppe	21
Abbildung 13:	Embolisationsobjekte beider Gruppen.....	22
Abbildung 14:	Evaluation des Durchmessers der zuführenden Arterie bei den Patienten ohne Reperfusion (links) sowie den Patienten mit Rekanalisation (rechts).....	23
Abbildung 15:	Durchmesser der zuführenden Arterien beider Gruppen	23
Abbildung 16:	Prozentualer Anteil des Durchmessers der zuführenden Arterie innerhalb der jeweiligen Gruppe.....	24
Abbildung 17:	MRA (links) und DSA (rechts) mit Darstellung der rekanalisierten Malformation	25
Abbildung 18:	Dynamische MRA (links) und hochauflösende MRA (rechts) mit Darstellung zweier abführender Venen	26
Abbildung 19:	DSA mit Darstellung einer Rekanalisation (gelber Pfeil) und der Bildung eines neuen Shunts (weißer Pfeil).....	26

Abbildung 20:	Dynamische MRA (links) und hochauflösende MRA (rechts) einer 68-jährigen Patientin mit Darstellung der abführenden Vene	27
Abbildung 21:	DSA bei initialer Embolisation (links) und bei Re-Embolisation (rechts) mit Identifizierung eines rekanalisierten AVP 4	27
Abbildung 22:	Hochauflösende MRA des Patienten mit Darstellung des aneurysmatischen Sackes	28
Abbildung 23 (a-f):	Verschiedene Zeitpunkte einer MRA (beginnend bei (a) mit dem weiteren zeitlichen Verlauf bis (f)) mit später Darstellung des aneurysmatischen Sackes aufgrund einer retrograden Füllung der abführenden Vene	28
Abbildung 24 (a-e):	Verschiedene Zeitpunkte der DSA (beginnend bei (a) mit dem weiteren zeitlichen Verlauf bis (e)) bei initialer Therapie eines 28-jährigen Patienten mit Darstellung einer späten retrograden Füllung der abführenden Vene	29
Abbildung 25 (a-j):	Darstellung verschiedener rekanalisierter AV-Shunts aufgrund einer unzulänglichen Packungsdichte der implantierten Spiralen; (a) bis (f) zeigt eine unzulängliche Packungsdichte innerhalb der zuführenden Arterie und bei (g) bis (j) kann zusätzlich das spiralförmige Anlegen der implantierten Coils an die Arterienwand beobachtet werden.....	31
Abbildung 26:	Dynamische MRA (links) und anschließende DSA (rechts) mit Darstellung einer aneurysmatischen Erweiterung des Gefäßes an der Implantationsstelle der Spiralen	32
Abbildung 27:	Implantation von ablösbaren Spiralen in den Aneurysmasack mit Perfusion der Malformation bei zwei unterschiedlichen Patienten.....	32
Abbildung 28:	Rekanalisation einer Malformation, welche durch Spiralen aus Wolfram embolisiert wurde.....	33
Abbildung 29:	DSA bei primärer Embolisation (links) sowie bei Re-Embolisation (rechts) mit Größenwachstum der zuführenden Arterie	33
Abbildung 30:	Rekanalisation eines AVP 4.....	34
Abbildung 31:	Spiralen von zwei unterschiedlichen Patienten mit unklarer Rekanalisations-ursache	34
Abbildung 32:	DSA der zweiten (links) sowie dritten (rechts) Re-Embolisation derselben Malformation	35
Abbildung 33:	Patientin, welche mit Cook Nester® Embolization Coils der Stärke 0,035 Zoll embolisiert wurde.....	35

Abbildung 34:	Extern embolisierte Patientin mit Verwendung von optisch dünneren Spiralen .	36
Abbildung 35:	Darstellung einer Kollateralenbildung nach Embolisation bei einem zwölfjährigen Patienten	37
Abbildung 36:	Bildung eines Kollateralkreislaufes zwischen zwei Pulmonalarterien (gelber Pfeil).....	37
Abbildung 37:	DSA mit Bestätigung des Kollateralkreislaufes.....	38
Abbildung 38:	MRA, welche eine Kollateralenbildung zwischen der systemischen Zirkulation sowie pulmonalarteriellen Gefäßen zeigt.....	38
Abbildung 39:	DSA der systemarteriellen Zuflüsse	39
Abbildung 40:	DSA nach der Embolisation der multiplen Kollateralen zwischen den Interkostal- und Pulmonalarterien.....	39
Abbildung 41:	Schematische Darstellung einer Kollateralisierung nach Embolisation	39
Tabelle 1:	Sequenzparameter der MR-Angiographie des Screenings und der Nachkontrolle	11
Tabelle 2:	Übersicht über die Patienten mit Rekanalisation	62
Tabelle 3:	Übersicht über die Patienten mit Kollateralenbildung.....	63
Tabelle 4:	Übersicht über die Patienten ohne Reperfusion.....	64

1 Zusammenfassung

1.1 Deutsche Zusammenfassung

Fragestellung:

Ziel der Studie ist eine Evaluation von Patienten mit hereditärer hämorrhagischer Teleangiektasie nach Embolisation von therapierelevanten pulmonalen arteriovenösen Malformationen auf eine mögliche Reperfusion sowie deren Ursachen. Zur Beantwortung dieser Fragestellung wurden die Daten von 345 Patienten ausgewertet, welche ein Screening für viszerale Malformationen der Erkrankung in Gehirn, Lunge und Leber erhalten haben. Bei 154 der 345 Patienten wurde die Indikation zur Embolisation gestellt, wobei die arteriovenösen Malformationen anhand von Spiralen und/oder Plugs embolisiert wurden. Diese Arbeit soll die Relevanz von Nachkontrollen untersuchen und herausstellen, inwiefern mögliche Reperfusionen frühzeitig detektiert und behandelt werden können.

Material und Methode:

118 der 154 Patienten erschienen mindestens einmal zur Nachkontrolle für ein Screening auf reperfundierte Malformationen. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit lag bei 6,2 Jahren. Zur Diagnostik wurde eine zeitlich aufgelöste dynamische sowie hochauflösende Magnetresonanztomographie nach Injektion zweier Kontrastmittelboli durchgeführt. Die Aufnahmen der therapierten arteriovenösen Malformationen wurden hinsichtlich einer Kontrastmittelaufnahme beurteilt und bei positivem Befund hinsichtlich der Dynamik weiter ausgewertet.

Ergebnisse:

75 der 118 therapierten Patienten zeigten keine Reperfusion in den Nachkontrollen. Bei 43 Patienten wurde eine Reperfusion detektiert. 35 Patienten zeigten hierbei eine Rekanalisation von mindestens einer Malformation und bei elf Patienten wurden neu entstandene Kollateralkreisläufe identifiziert. Die durchschnittliche Zeit zwischen Embolisation und Reperfusion lag bei 5,6 Jahren. Bei 41 der 43 Patienten konnten die reperfundierten Malformationen mittels Digitaler Subtraktionsangiographie bestätigt werden und eine Re-Embolisation wurde durchgeführt. Eine Reperfusion trat sowohl nach Embolisation durch Spiralen als auch Plugs auf.

Schlussfolgerung:

Da eine Reperfusion auch lange Zeit nach der Therapie noch auftreten kann, sind Nachkontrollen zur frühzeitigen Detektion einer Reperfusion von embolisierten Malformationen zur Vermeidung von Komplikationen wie Hirnabszessen sowie Schlaganfälle unerlässlich. Weiterführend sollte bei Verwendung von Spiralen auf eine ausreichend hohe Packungsdichte geachtet werden, um einen dauerhaften Verschluss des embolisierten Gefäßes zu erreichen.

1.2 Abstract

Reperfusion of pulmonary arteriovenous malformations treated by catheter embolization

Purpose:

The aim of our study was to assess patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia after treatment for a possible reperfusion of embolized pulmonary arteriovenous malformations. For this reason, we evaluated the data of 345 patients who underwent screening for visceral manifestations of the disease in the brain, the lung and the liver by contrast enhanced magnetic resonance imaging. 154 of these patients have been treated by catheter embolization with coils or vascular plugs. The aim of this study is to investigate the relevance of follow-up checks and the extent to which possible reperfusions can be detected and treated at an early stage.

Method and Material:

118 of 154 patients treated with coil or plug embolization underwent follow-up studies for detection of reperfused malformations. The mean follow-up period was 6,2 years. For follow-up, a time-resolved magnetic resonance angiography with injection of two contrast medium bolus was performed to create a dynamic and high resolution contrast enhanced magnetic resonance angiography. Images were evaluated regarding enhancement of the arteriovenous malformations and if detected, time of enhancement of the draining vein was further evaluated.

Results:

No reperfusion was found in 75 patients. 43 patients showed a reperfusion in follow-up studies whereby we detected 35 people with recanalization and eleven persons with newly developed collateral vessels. The mean time between embolization and detection of reperfusion was 5,6 years. In 41 of the 43 patients, the reperfused malformations were confirmed by Digital subtraction angiography and re-embolization was performed. Reperfusion occurred both after coil and plug embolization.

Conclusion:

Due to the occurrence of reperfusion even a long time after embolotherapy, follow-up studies are an integral part of the therapy of patients with Osler's disease. Furthermore, when using coils, a sufficiently high packing density should be ensured in order to achieve permanent closure of the embolized vessel.

2 Einleitung

2.1 Ziel der Arbeit

Ziel der Arbeit ist eine Evaluation von Patienten mit hereditärer hämorrhagischer Teleangiektasie (HHT), welche eine Reperfusion von therapierten pulmonalen arteriovenösen Malformationen (PAVM) in den Nachkontrollen aufwiesen. Hierbei sollen Gründe für eine Reperfusion von PAVM erörtert und mit bereits diskutierten Ursachen der Literatur verglichen werden. Dies umfasst die Untersuchung der reperfundierten Shunts auf Rekanalisation und Kollateralenbildung sowie weiteren, noch nicht bekannten möglichen Reperfuptionsursachen. Darüber hinaus ist der Zeitraum zwischen Therapie und erstmals detektierter Reperfusion, die Größe der zuführenden Arterie und die Lokalisation der therapie relevanten Malformationen von Interesse. Ferner findet eine Evaluation der implantierten Embolisationsobjekte statt, um deren Einfluss auf eine spätere Reperfusion zu untersuchen. Durch die Ermittlung dieser Parameter soll eine Identifizierung von möglichen Reperfuptionsursachen erfolgen, damit diese gegebenenfalls zukünftig minimiert werden können.

2.2 Grundlagen

2.2.1 Historie und Prävalenz

Im Jahr 1896 berichtete erstmals Henri Rendu über Epistaxis sowie Teleangiektasien im Gesicht eines 52-jährigen Patienten [37]. In den darauffolgenden Jahren wurden weitere Aspekte der bis dahin unbekannten Krankheit von William Osler und Frederick Parkes Weber beschrieben, sodass die Krankheit als Rendu-Osler-Weber-Syndrom bekannt wurde. Im Jahr 1909 wurde schließlich die bis heute offizielle Bezeichnung als “hereditary hemorrhagic telangiectasia“ von Hanes etabliert [59].

Insgesamt existieren verschiedene Angaben zur Prävalenz der Erkrankung. Während in manchen Literaturen eine Prävalenz von 1 : 5.000 angegeben wird, gehen andere Forscher von einer Häufigkeit zwischen 1 : 8.000 oder sogar 1 : 21.000 aus [9,19,31].

2.2.2 Genetik

Die Erkrankung wird autosomal-dominant vererbt [4]. Dabei sind verschiedene Genloki bekannt, welche bei einem Defekt für eine Manifestation der Erkrankung verantwortlich sind. Bei dem HHT-Typ 1 liegt ein Defekt des Glykoproteins Endoglin vor, welches auf Chromosom 9 lokalisiert ist [3,34]. Hierbei steht das Auftreten von arteriovenösen Malformationen der Lunge im Vordergrund. Bei dem HHT-Typ 2 mit einem Defekt auf Chromosom 12 ist hingegen vorwiegend die Leber betroffen, wobei dieser Typ durch eine Mutation des ALK-1-Gens bedingt ist [3,64]. Deutlich seltener wird die Erkrankung durch eine Mutation des SMAD4-Gens verursacht [4]. Bei dieser Mutation tritt neben den HHT-üblichen Symptomen eine juvenile Polyposis auf und bedarf zusätzlicher gastrointestinaler Kontrollen [3,34]. Weiterhin existieren mutmaßlich noch mindestens zwei weitere Gene, welche bei einer Mutation zum Krankheitsbild der HHT führen können [3]. Trotz der hohen Penetranz der Krankheit kann der Phänotyp stark variieren. Aufgrund von genetischen Modifizierern können selbst innerhalb einer Familie die einzelnen Mitglieder unterschiedlich stark von der Erkrankung betroffen sein [28]. Darüber

hinaus sind die Merkmalsträger heterozygot; homozygote Merkmalsträger sind nicht überlebensfähig und sterben meist innerhalb weniger Monate [55,59].

2.2.3 Symptome

Aufgrund der häufig symptomarm verlaufenden Erkrankung ist die Epistaxis oft das erste Symptom der Erkrankung [3,55]. Diese tritt bei 50 % der 20-Jährigen mit HHT auf und steigert sich auf eine Rate von 90 - 100 % bei den 40-Jährigen [73]. Die Teleangiektasien, welche ein weiteres charakteristisches Merkmal der Erkrankung sind, treten hingegen erst 5 - 30 Jahre nach Beginn der Epistaxis auf, was eine Diagnosestellung bei jungen Patienten erschwert [19]. Die Teleangiektasien treten bei HHT-betroffenen Personen bevorzugt an den Lippen, der Zunge, im Gesicht sowie den Fingern auf. Oftmals bilden sich diese ebenfalls an der Nasenseptumschleimhaut aus, wobei sie dort aufgrund der oberflächlichen Lage gut eingesehen werden können. Diese stellen ab einer gewissen Größe ein erhöhtes Risiko für starke Blutungen dar [28]. Aufgrund der systemischen Wirkung der Erkrankung können die arteriovenösen Malformationen jedoch überall im Körper auftreten, wobei eine überwiegende Manifestation im Bereich der Lunge, des Gehirns sowie des Gastrointestinaltraktes vorliegt [37]. Die weiteren Symptome sind hierbei von der genauen Lokalisation der arteriovenösen Malformation abhängig. Bei Patienten mit PAVM kann der Verlust der Filterfunktion des Kapillarbettes zu intrazerebralen Abszessen sowie Schlaganfällen führen. Shunts in der Leber begünstigen ein Auftreten einer Pseudozirrhose und bei Malformationen im Gehirn können Krampfanfälle oder Blutungen die Symptome der Erkrankung sein [3]. Nicht zuletzt sind intrazerebrale Abszesse häufig der erste Hinweis auf das Vorliegen der Erkrankung [32,67,71]. Patienten mit PAVM weisen ein hundertfach höheres Risiko für intrazerebrale Abszesse auf [40]. Aufgrund der Tatsache, dass diese Betroffenen anschließend häufig an neurologischen Defiziten leiden, ist eine frühzeitige Diagnosestellung der Erkrankung von großer Bedeutung [65]. Des Weiteren ist die Erkrankung mit einem überdurchschnittlichen Auftreten von Schlaganfällen assoziiert. Hierbei sind paradoxe Embolien die wahrscheinlichste Ursache und klassische Risikofaktoren liegen sehr häufig nicht vor [14,42,65]. Zusätzlich neigen die Patienten mit arteriovenösen Malformationen (AVM) vermehrt zu Blutungen. Während die durchschnittliche jährliche Inzidenz einer Blutung weltweit betrachtet bei 2 - 4 % liegt, ist diese bei Patienten mit AVM deutlich höher und kann bei den Betroffenen v. a. durch akute oder chronische gastrointestinale Blutungen zu einem Eisenmangel sowie einer Anämie führen [14,76]. Neben dieser Vielzahl an Symptomen werden allerdings auch unspezifische Beschwerden wie Migräne oder Dyspnoe bei Patienten mit HHT beschrieben [3,48].

2.2.4 Pathophysiologie

Die Entstehung einer PAVM verläuft in verschiedenen Schritten. Zuerst erweitert sich die postkapilläre Venole sowie anschließend die zuführende Arterie und das Kapillarbett, sodass das Kapillarbett sukzessive verschwindet [40,55]. Hierdurch entsteht eine direkte Verbindung zwischen Arterie und Vene (sog. Shunt), welcher zu Hypoxämie und paradoxen Embolien aufgrund der fehlenden Filterfunktion der Kapillaren führen kann [55,64]. Man unterscheidet drei verschiedene Arten von PAVM:

In 90 % der Fälle liegen sogenannte einfache PAVM vor [11]. Dies bedeutet, dass die Malformation aus einer zuführenden Arterie, einem darauffolgendem aneurysmatischen Sack sowie einer abführenden Vene besteht [3,11]. Diese Form ist in Abb. 1 dargestellt. Beim komplexen Shunttyp liegen hingegen mehrere zuführende Arterien und/oder mehrere abführende Venen vor. In seltenen Fällen, aber dafür umso schwerwiegender, besteht ein diffuser Typ. Hierbei ist jede segmentale oder subsegmentale Arterie mindestens eines Lungenlappens von arteriovenösen Malformationen betroffen, was mit höheren Raten an Hypoxämie und thromboembolischen Ereignissen assoziiert ist [17,29,33,40].

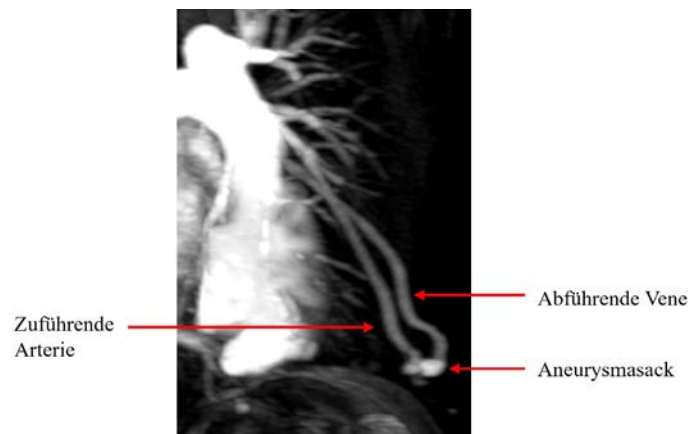


Abbildung 1: Aufbau einer einfachen PAVM

PAVM können von Geburt an vorhanden sein, wobei es jedoch unklar ist, weshalb es überhaupt zur Ausbildung von Angiodysplasien kommt [10,23]. Meistens bilden sich die AVM allerdings erst im Erwachsenenalter vollständig aus, weshalb nur 10 % aller detektierten PAVM während der Kindheit diagnostiziert werden und das durchschnittliche Lebensalter bei Detektion einer PAVM bei 42 Jahren liegt [10,61].

2.2.5 Diagnostik

Zur Diagnostik der HHT stehen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung. Am häufigsten wird die Diagnose anhand klinischer Kriterien gestellt. Diese auch als Curaçao-Kriterien bekannten Eigenschaften wurden 1999 zur Erkennung von HHT-betroffenen Patienten erstellt und ermöglichen eine Diagnosestellung der Erkrankung ohne Gentestung [44]. Die Curaçao-Kriterien setzen sich zusammen aus:

1. Rezidivierender und spontaner Epistaxis
2. Mukokutanen Teleangiektasien
3. Einem Verwandten ersten Grades, bei dem ein M. Osler durch eine genetische Testung bestätigt wurde oder der die Diagnosekriterien eines M. Oslers erfüllt
4. Dem Vorliegen von arteriovenösen Malformationen in Gehirn, Lunge, Leber, Gastrointestinaltrakt und/oder Rückenmark

Die Diagnose HHT wird gestellt, wenn mindestens drei der vier Kriterien erfüllt sind. Bei Vorliegen von zwei der vier Kriterien gilt ein M. Osler als möglich wohingegen bei Zutreffen von maximal ei-

nem Kriterium das Vorliegen der Krankheit unwahrscheinlich ist [3,6]. Aufgrund der altersabhängigen Penetranz der Erkrankung sind Kinder meist symptomarm bis symptomfrei, währenddessen mit 40 Jahren fast alle Patienten die Curaçao-Kriterien erfüllen [29,34]. Um trotzdem eine Diagnosestellung bei Patienten zu ermöglichen, welche nicht die Curaçao-Kriterien erfüllen, aber ein begründeter Verdacht auf das Vorliegen der Erkrankung besteht, existiert die Möglichkeit eines Gentests [6]. 90 % aller Personen mit HHT weisen eine Mutation im ENG- oder ALK-1-Gen auf. Durch Probeentnahmen von Blut, Speichel oder Mundschleimhautzellen kann das Material auf Mutationen in diesen sowie weiteren Genen untersucht werden und eine genetische Veranlagung der Erkrankung gegebenenfalls detektiert werden. Allerdings kann durch ein negatives Testergebnis die Erkrankung nicht ausgeschlossen werden, da die Tests eine limitierte Sensitivität aufweisen sowie eine Mutation außerhalb der getesteten Genregionen vorliegen könnte [29,73]. Für den Nachweis von PAVM existieren darüber hinaus spezielle Untersuchungsmethoden. Eine häufig angewandte Methode zur Detektion von arteriovenösen Shunts ist die transthorakale Kontrastechokardiographie (TTCE) [10,40]. Diese Methode weist eine hohe Sensitivität und einen hohen negativen Vorhersagewert auf, jedoch liefert die Technik keine Informationen über die Lokalisation oder die Anatomie der Malformation, sodass es zur genaueren Darstellung einer Computertomographie (CT) bedarf [10,28,29,40]. Eine weitere Methode zum Screening auf PAVM ist die Magnetresonanztomographie (MRA) [49,56]. Diese Technik zeigt sich einer globalen und selektiven Angiographie überlegen und kann sowohl für die Planung einer Embolisation als auch für die folgenden Nachkontrollen angewandt werden. Des Weiteren ist mithilfe dieser Technik eine Untersuchung ohne Strahlenbelastung möglich, was gerade für Kinder und Frauen im gebärfähigen Alter von großer Bedeutung ist [56].

Ein Screening auf PAVM ist bei Patienten mit HHT besonders wichtig, da unentdeckte Malformationen zu lebensgefährlichen Komplikationen wie Blutungen oder intrazerebralen Abszessen führen können [14,21,67]. Dies gilt besonders für Patienten mit Mutationen im ENG- oder ALK-1-Gen, da diese ein erhöhtes Risiko für viszerale Malformationen aufweisen [1]. Das Screening auf PAVM wird ebenfalls in den internationalen Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der hereditären hämorrhagischen Teleangiektasie von 2009 sowie der überarbeiteten Version von 2020 empfohlen [19,20]. Dabei sollten bei einem initial negativen Screening weitere Untersuchungen nach der Pubertät, vor und nach einer Schwangerschaft sowie generell alle 5 - 10 Jahre erfolgen, da gerade während der Pubertät und Schwangerschaft kleine Fisteln besonders stark wachsen [16,19]. Weiterhin sollten ebenfalls asymptomatische Familienmitglieder von HHT-betroffenen Patienten gescreent werden, da diese auch von der Krankheit betroffen sein könnten [25].

2.2.6 Therapie

1977 wurde das heute gängige Verfahren der Embolisation erstmals beschrieben und ist seit 1990 der Goldstandard in der Therapie von PAVM [45,47,79]. Bis dahin wurde seit 1942 eine chirurgische Lungenteilresektion durchgeführt, welche heute nur noch in Ausnahmefällen vorgenommen wird, da mithilfe der Embolisation ein selektiver Verschluss von PAVM unter größtmöglichem Erhalt von ge-

sundem Lungengewebe möglich ist. Dieses Verfahren ist auch mit Hinblick auf zerebrovaskulär ausgelöste Ereignisse sehr sicher [8,30,57,63,70]. Für eine Embolisation stehen mit Spiralen und Plugs zwei verschiedene Embolisationsmaterialien zur Verfügung [30]. Generell werden gemäß der Leitlinie von 2009 und der überarbeiteten Version von 2020 Arterien mit einem Durchmesser von ≥ 3 mm therapiert, da Gefäße mit einem geringeren Durchmesser nicht an der Entstehung von zerebralen Ischämien beteiligt sind [4,19,42,78]. Eine Therapie von kleineren Gefäßen ist ebenfalls aufgrund der limitierten technischen Möglichkeiten nur schwer durchführbar, jedoch können bei guten Voraussetzungen auch Gefäße mit einem Durchmesser von 2 mm embolisiert werden [19,64]. Insgesamt stehen Coils in vielen verschiedenen Ausführungen zur Verfügung. Man unterscheidet zwischen Spiralen, welche mit oder ohne Fasern auf der Oberfläche versehen sind. [79]. Darüber hinaus stehen die Spiralen mit zwei verschiedenen Methoden zur Implantation zur Verfügung: Zum einen sind Spiralen erhältlich, welche keinen direkten Kontakt mit dem Führungsdraht aufweisen und in das Gefäß abgeschoben werden. Zum anderen gibt es Spiralen, welche an einem Draht befestigt sind und vor der vollständigen Implantation bei fehlerhafter Konfiguration noch einmal zurückgezogen werden können. Diese sind jedoch teurer, wobei man aufgrund dieser Möglichkeit in der Regel weniger Spiralen benötigt als bei Spiralen, welche keinen Kontakt zu dem Draht haben [82]. Weiterführend bestehen zwei verschiedene Methoden zum Einsetzen des Embolisationsmaterials. Bei der Scaffold-Technik wird zuerst eine große Spirale vor dem Aneurysmasack platziert, in die anschließend kleinere Spiralen implantiert werden. Diese Technik ist vor allem für große Arterien mit hohem Blutfluss zur suffizienten Okklusion von Shunts geeignet [79]. Bei der Anchor-Technik wird ein kleiner Teil des Coils in einen Seitenast implantiert, um eine Migration des Coils in den Körperkreislauf zu verhindern [27]. Diese Methode kann zusätzlich bei der Scaffold-Technik angewandt werden, um ein Verrutschen des Materials zu verhindern [79]. Außerdem ist eine geeignete Größe der Spirale maßgeblich. Ist diese zu groß, kann gegebenenfalls keine enge Konfiguration der Spirale erfolgen, wodurch kein vollständiger Verschluss des zuführenden Gefäßes erreicht werden kann [27]. Für Plugs existiert die Problematik der Migration des Embolisationsobjektes in die systemische Zirkulation in der Regel nicht. Da für einen kompletten Verschluss des Gefäßes normalerweise nur ein Objekt benötigt wird, wird dieses stets 30 - 50 % größer als der Durchmesser der zuführenden Arterie gewählt, was eine Migration sehr unwahrscheinlich macht [27,75]. Seit der Zulassung in den USA im Jahr 2004 stehen mit dem Amplatzer™ Vascular Plug (AVP), dem AVP II, AVP III und AVP 4 insgesamt vier verschiedene Modelle für eine Embolisation der Malformationen zur Verfügung. Jedes Modell ist hierbei für unterschiedliche Gegebenheiten konzipiert worden: Der AVP ist für eine Implantation in Verbindungen mit kurzen zuführenden Arterien entwickelt worden, wohingegen mithilfe des AVP II eine besonders schnelle Vasookklusion erzielt werden kann. Mit dem AVP III und dem AVP 4 wurden zwei Modelle für besondere anatomische Verhältnisse konzipiert [75]. In Abb. 2 sind die verschiedenen Generationen der Amplatzer™ Vascular Plugs dargestellt. Nach seiner Implantation entfaltet sich der Plug selbst und kann bei fehlerhaftem Einsetzen repositioniert werden. Zusätzlich ist das Objekt aufgrund seines Materials (Nitinol) MRT-tauglich, sodass Nachkontrollen mithilfe der Magnetresonanztomographie problemlos möglich

sind. Darüber hinaus kann er als Sperre für Spiralen fungieren, indem er bei großen Gefäßen vor die anschließend eingebrachten Spiralen implantiert wird und somit eine Migration in den Körperkreislauf verhindert [75].

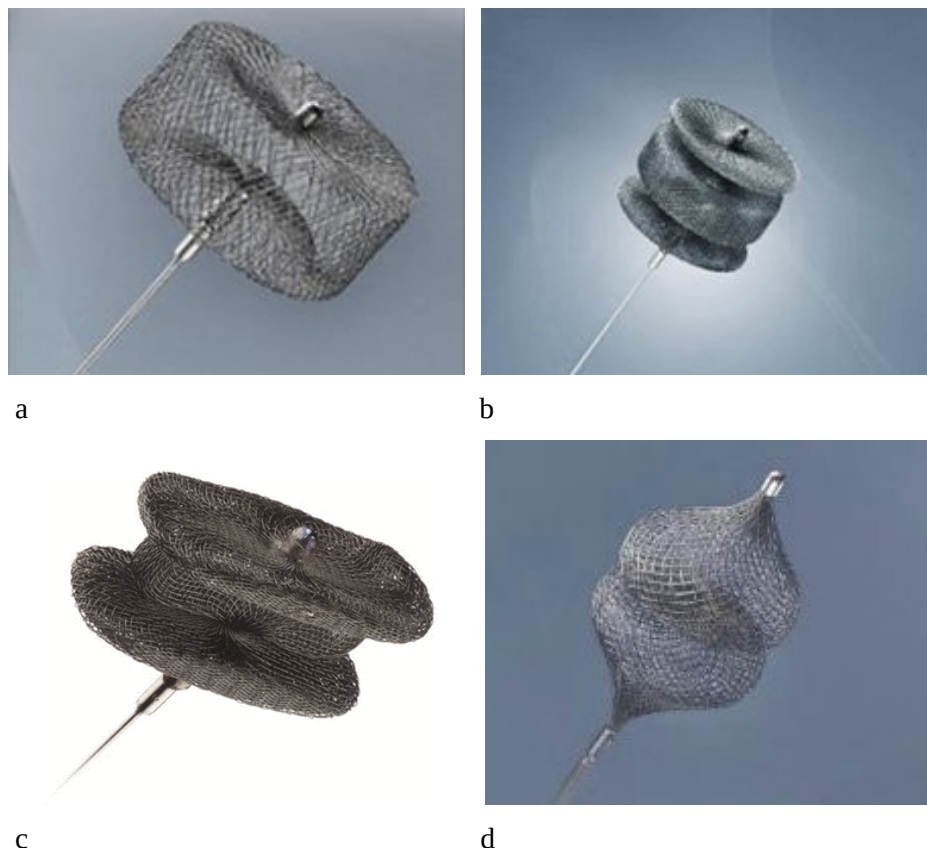


Abbildung 2 (a-d): Die verschiedenen Modelle der Amplatzer™ Vascular Plugs: AVP I (a), AVP II (b), AVP III (c), AVP 4 (d) (Bilder von St. Jude Medical)

Alternativ standen zu Beginn der Embolisierungstherapie mit ablösbaren Ballons ein weiteres Embolisationsobjekt zur Verfügung. Da sich allerdings Berichte über eine Deflation der eingesetzten Ballons und daraus resultierend schlechten Therapieergebnissen häuften, sind die Ballons zum Teil verboten und werden nicht mehr eingesetzt [79]. Nach der Therapie sind Nachkontrollen unerlässlich, um ein Wachstum von kleinen Fisteln sowie eine Reperfusion von behandelten PAVM frühzeitig zu detektieren [46,61]. Dabei deutet ein Rückgang um mindestens 70 % oder ein vollständiges Verschwinden der AVM auf eine erfolgreiche Okklusion hin, währenddessen ein gleichbleibender Durchmesser der zuführenden Arterie nach dem Eingriff auf eine Persistenz der Verbindung hinweist [36,41,52]. Die initiale Nachkontrolle sollte circa drei bis sechs Monate nach der Embolisierung durchgeführt werden [14]. Zusätzlich werden Nachkontrollen alle drei bis fünf Jahre nach der letzten Kontrolle empfohlen [73].

Eine Therapie ist bei Patienten mit pulmonalen Malformationen besonders wichtig, um eine Verringerung des Schlaganfallrisikos sowie einer möglichen Hypoxämie durch eine Reduktion des rechtslinks-Shunts zu erreichen [59,65]. Dabei steigt das Risiko einen intrazerebralen Abszess oder einen Schlaganfall zu erleiden mit der Anzahl an arteriovenösen Shunts sowie der Größe der zuführenden

Arterie an [18]. Gleichzeitig können hierdurch die Symptome der Patienten verbessert werden, indem durch die Therapie einer möglichen Hypoxämie die Dyspnoe der Patienten deutlich gebessert wird [80]. Weitergehend bedeutet eine Therapie auch von asymptomatischen arteriovenösen Shunts eine längere Lebensdauer für die betroffenen Personen [24]. Für HHT-betroffene Patienten existieren aktuell trotz vieler verschiedener Behandlungsansätze keine kurativen Therapien, sodass die Vermeidung von Komplikationen und die Verbesserung der Symptome im Vordergrund steht [58].

2.2.7 Komplikationen

Trotz erfolgreicher Embolisation von therapierelevanten PAVM ist eine Reperfusion dieser behandelten Shunts möglich, sodass erneut die Risiken des persistierenden rechts-links Shunts bestehen. So können aufgrund von paradoxen Embolien erneut Schlaganfälle auftreten sowie eine Verschlechterung der Symptome von Patienten beobachtet werden [47,51]. Darüber hinaus besteht erneut das Risiko einer Ruptur der AVM [47]. Aktuell werden verschiedene Gründe für eine Reperfusion diskutiert. So kann beispielsweise eine Rekanalisation einer ehemals okkludierten Malformation auftreten. Ebenfalls kann das Wachstum einer akzessorischen zuführenden Arterie, welche vor der Intervention zu klein für eine Detektion war, für eine Reperfusion des Shunts sorgen. Des Weiteren kann eine Kollateralenbildung eine Folge der Therapie sein. So können Kollateralen zwischen zwei pulmonalen Arterien auftreten, was gerade bei Kindern gehäuft beobachtet werden kann. Zusätzlich kann ein Kollateralkreislauf zwischen einer Bronchialarterie oder einem anderen systemarteriellen Zufluss und einer Lungenarterie entstehen, wodurch ebenfalls die Okklusion umgangen und das Aneurysma weiterhin perfundiert wird [29,47].

3 Material und Methode

3.1 Selektierung des Patientenkollektivs

An der Universitätsklinik des Saarlandes in Homburg wurden bei 345 Patienten mit Verdacht oder mit einem bereits diagnostizierten M. Osler eine kontrastmittelunterstützte MRA mit Fokus auf Gehirn, Lunge und Leber durchgeführt. Ziel der Untersuchung war eine Detektion möglicher arteriovenöser Malformationen, welche neu oder infolge einer Reperfusion bereits embolisierter Malformationen entstanden sind und zu Komplikationen wie beispielsweise paradoxen Embolien oder intrakraniellen Abszessen bei den Betroffenen führen können [3]. Bei 154 Patienten wurden hierbei einzelne als auch multiple PAVM detektiert, welche aufgrund einer Größe von ≥ 2 mm der zuführenden Arterie eine kathetergestützte Embolisation mithilfe von Spiralen oder Amplatzer™ Vascular Plugs erforderten [19]. 118 der 154 Patienten erschienen anschließend mindestens einmal zur Kontrolle der therapierten Malformationen, weshalb dieses Patientenkollektiv die Grundlage der Studie bildete. Für 36 Personen, welche aus der Studie ausgeschlossen wurden, lag keine Nachkontrolle vor oder es konnte kein vollständiger Verschluss der Fistel erreicht werden. Die Auswertung des Screenings wurde hierbei von einem einzelnen, erfahrenen Arzt durchgeführt und hinsichtlich einer Therapiebedürftigkeit beurteilt. Wenn diese vorlag, erfolgte zeitnah eine Embolisation der Malformationen. Abb. 3 zeigt die Selektierung der Studienpopulation.

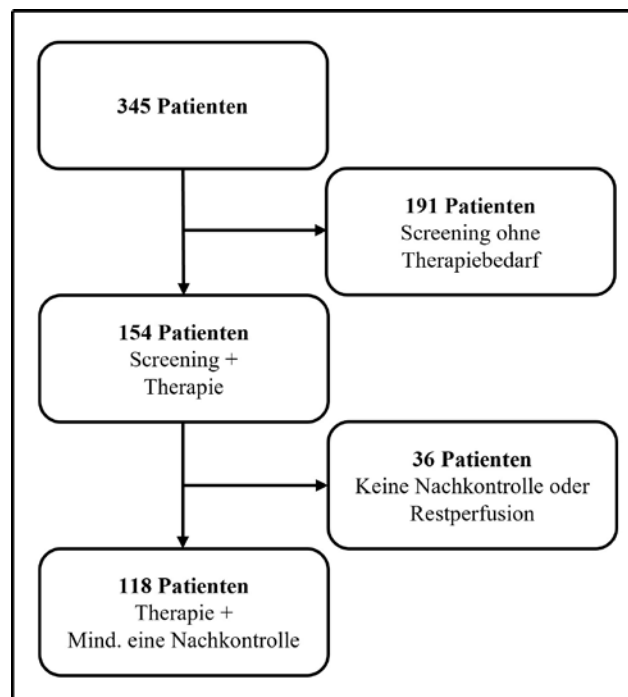


Abbildung 3: Schaubild zur Selektierung der 345 Patienten mit Verdacht auf oder nachgewiesenem M. Osler

3.2 Bildgebung

Die Bildgebung wurde in der vorliegenden Studie mithilfe der kontrastmittelunterstützten MRA durchgeführt. Dabei wurde eine zeitlich aufgelöste MRA (1,5 Tesla, Magnetom Aera, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) mit Injektion eines geringen Kontrastmittelbolus (0,025 mmol/kg KG MultiHance®, Bracco Imaging Deutschland GmbH, Konstanz) sowie anschließend eine

hochauflösende kontrastmittelunterstützte MRA mit erneuter Injektion eines Kontrastmittelbolus (0,075 mmol/kg KG MultiHance®, Bracco Imaging Deutschland GmbH, Konstanz) durchgeführt. Die Aufnahmen wurden danach anhand der Kontrastmitteldynamik auf therapierelevante PAVM sowie einer möglichen Reperfusion von bereits embolisierten PAVM beurteilt. Die Bildgebung von bereits durchgeführten Untersuchungen bei den extern embolisierten Patienten lag lediglich bei einer Patientin vor. Tabelle 1 zeigt eine Übersicht über die Untersuchungsparameter der intern durchgeführten Bildgebung.

Tabelle 1: Sequenzparameter der MR-Angiographie des Screenings und der Nachkontrolle

MR-Angiographie Sequenzparameter		
	Zeitlich aufgelöste MRA	Hochauflösende MRA
Repetitionszeit (TR)	2,7 ms	2,81 ms
Echozeit (TE)	1,0 ms	1,07 ms
Kippwinkel	25	25
Schichtdicke	1,5 mm	1,3 mm
Sichtfeld (FOV)	40 × 29 cm	40 × 29 cm
Anzahl der Schichten	72	160
Zeitliche Auflösung eines Datensets	3 s	15 s
Körperspule (18-Kanal Spule)	Ja	Ja
Bandbreite	± 113 kHz	540 kHz

3.3 Durchführung einer Angiographie zur Embolisation bei M. Osler und Follow-up

An der Universitätsklinik des Saarlandes wurden die Angiographien wie folgt durchgeführt: Die rechte V. femoralis communis wird nach Injektion eines Lokalanästhetikums in Seldinger-Technik punktiert und das Blut des Patienten mithilfe von Heparin (zw. 1250 und 2500 I.E.) antikoaguliert. Anschließend erfolgt das Einbringen einer Schleuse, welche einen Innendurchmesser von acht French (F) aufweist. Danach wird entweder ein Cook White Lumax Katheter (Cook Medical LLC, Bloomington, USA) oder ein Koaxialsystem (Neuron MAX 6 F Long Sheath (äußerer Durchmesser 8 F) und Neuron 6 F Select Catheter (H1, 6F, Spitzendurchmesser 5F) (Penumbra Europe GmbH, Berlin, Deutschland)) mithilfe eines Rosen-Führungsdrahtes (Cook Medical LLC, Bloomington, USA) in den betroffenen Lungenflügel geführt und die therapierelevante PAVM mithilfe von Kontrastmittel aufgesucht. Nach erfolgreicher Sondierung wird der Führungsdraht entfernt und anschließend können die verschiedenen Spiralen oder Plugs zur Embolisation über den Katheter eingeführt werden. Das Embolisationsmaterial wird hierbei so nah wie möglich an den Nidus und so weit distal wie möglich in das Lungengefäß eingesetzt, um wenig unbetroffenes Lungengewebe zu embolisieren. Dies hat des Weiteren den Vorteil, dass im Falle einer Reperfusion der Malformation eine erneute Embolisation der wiedereröffneten PAVM proximal des zuvor eingesetzten Materials möglich ist. Nach Messen des Durchmessers der zuführenden Arterie wird nun das geeignete Material zur Embolisation ausgewählt. An der Universitätsklinik des Saarlandes werden überwiegend Platinspiralen mit Nylonfäden auf der Oberfläche (Produktname Nester® Embolization Coil, Cook Medical LLC, Bloomington, USA) sowie der Amplatz-er™ Plug II und 4 der Firma Abbott Medical (Plymouth, USA) zur Therapie der Patienten verwendet. Je nach Geometrie der zuführenden Arterie werden Spiralen oder der Plug verwendet, wobei für gera-

de, nicht gewundene Gefäße der Amplatzer™ Vascular Plug vorwiegend eingesetzt wird, währenddessen für stark gekrümmte Arterien die Spiralen bevorzugt werden. Dies hat den Hintergrund, dass der Draht, über den die Amplatzer™ Vascular Plugs zu den Fisteln geführt werden, sehr rigide und nicht für eine Passage durch gewundene Gefäße geeignet ist. Bei langen Vorlaufstrecken kann zudem eine Kombination aus Spirale und Plug zur Embolisation verwendet werden. Beide Embolisationsmaterialien stehen zudem in verschiedenen Größen zur Verfügung, sodass je nach Durchmesser der zuführenden Arterie die geeignete Größe der Spirale oder des Plugs gewählt werden kann. Der Durchmesser des eingesetzten Plugs wird hierbei rund 25 % größer als der Durchmesser des zuführenden Gefäßes gewählt, da sich das Gefäß an der therapierten Stelle weiten kann und somit die Gefahr besteht, dass das Material innerhalb des Gefäßes verrutscht und in den Körperkreislauf gelangt. Bei Spiralen wird der Durchmesser der ersten Spirale ungefähr 50 % größer als den der zuführenden Arterie gewählt. Die anschließend implantierten Spiralen sind kleiner und werden in die zuvor platzierte große Spirale eingesetzt. Nach Implantation der Embolisationsobjekte wird nach einigen Minuten mithilfe von Kontrastmittel überprüft, ob eine vollständige Okklusion des Gefäßes erzielt wurde. Dabei sorgt das Embolisationsmaterial zum einen durch eine enge Konfiguration für eine mechanische Okklusion des Gefäßes und zum anderen trägt dieses als Fremdkörper zur Bildung eines Thrombus bei, welcher sich aus den Gerinnungsbestandteilen des Blutes zusammensetzt und für eine komplette Okklusion notwendig ist. Nach erfolgreicher Therapie werden anschließend Katheter sowie Schleuse entfernt und ein Druckverband angelegt. Darüber hinaus erhält der Patient vier Stunden nach dem Eingriff eine kraniale Magnetresonanztomographie (MRT), um mögliche, periinterventionell verursachte Ischämien des Gehirns frühzeitig zu detektieren. Ebenfalls erfolgt eine Wiedervorstellung des Patienten drei Monate nach der Embolisation sowie ein Jahr und alle fünf Jahre nach der letzten Kontrolle zur Detektion von neu entstandenen oder reperfundierten PAVM. Aufgrund der Tatsache, dass von den meisten extern embolisierten Patienten keine Berichte über deren Embolisationen vorlagen, kann keine Aussage über die erfolgten Prozeduren oder das verwendete Material getroffen werden.

3.4 Statistik

Zur statistischen Auswertung der Arbeit wurde das Programm IBM SPSS Statistics 28.0 (IBM Deutschland GmbH, Böblingen, Deutschland) für folgende Parameter verwendet: Neben einer deskriptiven Analyse (Arithmetisches Mittel, Minimum, Maximum, Median, Standardabweichung) wurde überprüft, ob das Alter der Patienten bei Embolisation einen Einfluss auf eine spätere Reperfusion hat. Dabei wurde zuerst ein Kolmogorov–Smirnov Test zur Überprüfung einer Normalverteilung durchgeführt. Nachdem diese bestätigt werden konnte, wurde weiterführend ein t–test ausgeführt. Mithilfe des Chi–Quadrat Tests wurde ein statistischer Unterschied der Geschlechter der Patienten in beiden Gruppen sowie die Verteilung von therapierelevanten PAVM innerhalb der Lunge überprüft. Darüber hinaus wurde ein Mann–Whitney U Test zur Auswertung der Größe der zuführenden Arterie durchgeführt (ein t–test konnte nicht durchgeführt werden da keine Normalverteilung der Werte vorlag). Zur Testung eines Unterschiedes zwischen Spiralen mit einer Dicke von 0.035 Zoll sowie Spira-

len mit einer geringeren Dicke wurde ein zweiseitiger Chi-Quadrat Test mithilfe des Programmes NCSS 2019, v19.0.1 (NCSS LLC, East Kaysville, USA) ausgeführt. Das Signifikanzniveau wurde mit $\alpha \leq 0,05$ definiert.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse des Screenings

Insgesamt umfasst das endgültig untersuchte Patientenkollektiv 118 Personen, welche eine Embolisation von therapierelevanten PAVM erhielten und anschließend an mindestens einem Screening zur Detektion einer möglichen Reperfusion mithilfe der MRA an der Universitätsklinik des Saarlandes teilgenommen haben. Hierbei konnte bei 75 Patienten keine Reperfusion von therapierten Malformationen festgestellt werden. 43 Patienten wiesen eine Reperfusion in der Bildgebung auf, wobei 35 Patienten eine Rekanalisation von mindestens einer behandelten Malformation zeigten. Bei elf Personen wurde die Bildung eines Kollateralkreislaufes mit erneuter Perfusion von Fisteln detektiert. Drei Personen des Patientenkollektivs zeigten sowohl eine Rekanalisation von therapierten Malformationen als auch die Bildung eines Kollateralkreislaufes. Eine schematische Darstellung der Evaluation der Studienpopulation zeigt Abb. 4.

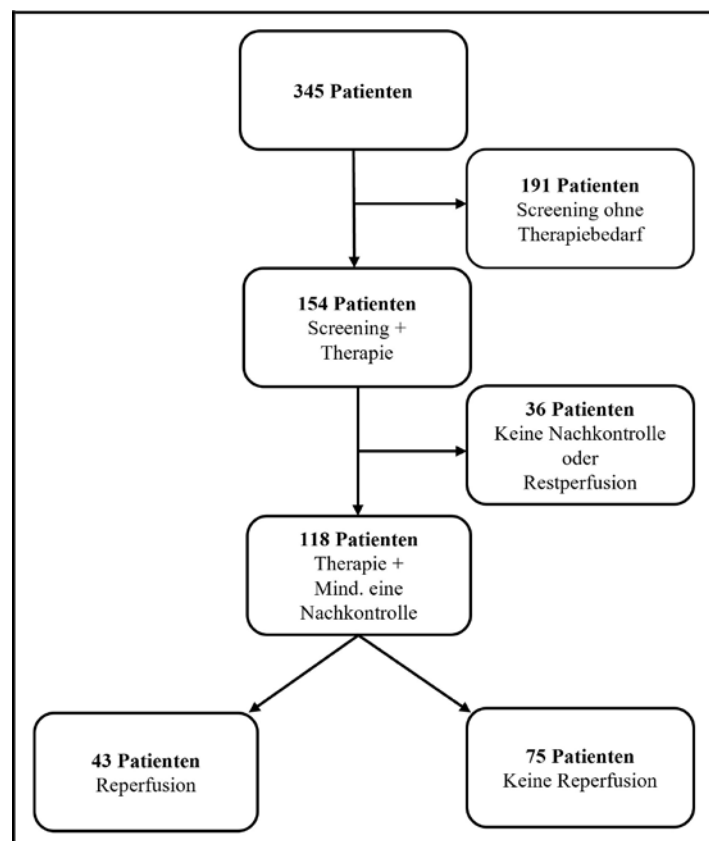


Abbildung 4: Aufteilung der 345 Patienten mit Verdacht auf oder nachgewiesenem M. Osler und Screening auf neu entstandene oder reperfundierte PAVM an der Universitätsklinik des Saarlandes

4.2 Reperfusions- und Nachbeobachtungszeitraum

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde die durchschnittliche Zeit zwischen Embolisation und erstmals beschriebener Reperfusion bestimmt. Das exakte Embolisationsdatum lag aufgrund fehlender externer Embolisationsberichte nicht von jedem Patienten vor, sodass diese Zeitspanne von insgesamt 26 Patienten mit bekanntem Embolisationsdatum ermittelt wurde. Die durchschnittliche Zeit zwischen

Embolisation und detektierter Reperfusion lag nach diesen Berechnungen bei 5,6 Jahren, wobei der kürzeste Zeitraum drei Monate sowie die längste Zeitspanne 168 Monate betrug.

Weiterführend wurde der Nachbeobachtungszeitraum des Patientenkollektivs bestimmt, welcher anhand des Therapiedatums bis zur letzten Nachkontrolle ermittelt wurde. Da lediglich 98 Patienten des untersuchten Kollektivs an unserer Klinik embolisiert wurden und 20 nach extern durchgeführter Embolisation zur weiteren Behandlung an die Universitätsklinik des Saarlandes wechselten, konnte nicht von allen Patienten dieser Zeitraum bestimmt werden. Von vier der außerhalb therapierten Patienten lagen Berichte von bereits durchgeführten Untersuchungen vor, sodass der Nachbeobachtungszeitraum anhand der 102 Patienten mit bekanntem Embolisationsdatum ermittelt wurde. Der Durchschnitt lag bei 6,2 Jahren, wobei die Werte von von drei bis zu 276 Monaten reichten.

4.3 Reperusionsrate

Insgesamt wurden im Rahmen der vorliegenden Studie 394 Malformationen bei 118 Patienten therapiert. Davon wiesen 43 Patienten eine Reperfusion in der Nachkontrolle auf, was einem Anteil von 36,4 % entspricht. 35 dieser Patienten zeigten eine Rekanalisation von einer oder mehreren embolisierten Malformationen. Dies entspricht am Gesamtkollektiv gemessen einem Anteil von 29,7 %. Bei elf Patienten bildeten sich Kollateralkreisläufe, welcher eine Reperfusion von AV-Fisteln verursachte, wobei bei einem der elf Patienten insgesamt zwei Kollateralkreisläufe von zwei verschiedenen Malformationen detektiert wurden. Diese elf Patienten entsprechen einem Anteil von 9,3 % an den insgesamt therapierten Patienten. Von den 394 therapierten Malformationen zeigten sich 72 PAVM (18,3 %) reperfundiert. Davon wiesen 62 Malformationen eine Rekanalisation auf, was einem Anteil von 15,7 % an den insgesamt embolisierten Malformationen entspricht. Zwölf Malformationen zeigten Kollateralkreisläufe, welche die Malformationen weiterhin perfundierten, wobei der Anteil an Malformationen, welche durch einen Kollateralkreislauf erneut perfundiert wird, bei 3 % lag. Bei zwei Malformationen wurde sowohl eine Rekanalisation der zuführenden Arterie sowie eine Reperfusion dieser Malformationen durch die Bildung eines Kollateralkreislaufes beobachtet.

4.4 Weitere Selektierung des Patientenkollektivs

Als Hauptteil dieser Studie wurden die angiographischen Aufnahmen bei Re-Embolisation gesichtet und ausgewertet, um mögliche Ursachen einer Rekanalisation zu evaluieren. Bei zwei der insgesamt 35 Patienten mit einer detektierten Rekanalisation in der MRA betrug der Durchmesser der zuführenden Arterie weniger als 2 mm, sodass nach internationaler Leitlinie eine Therapieindikation fehlte und keine Re-Embolisation durchgeführt wurde [19]. Da darüber hinaus keine Angiographieaufnahmen zu diesen beiden Patienten vorlagen, wurden diese aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen.

Darüber hinaus ist eine Rekanalisation die einzige bisher bekannte Ursache, welche direkt auf ein Versagen des eingebrachten Embolisationsmaterial zurückgeführt werden kann [51]. Aus diesem Grund erfolgt die Evaluation von Patienten mit einer Rekanalisation und Patienten, welche einen Kollateral-

kreislauf zur Umgehung der Okklusion aufweisen, getrennt. Abb. 5 zeigt eine Aufteilung der Patienten mit Reperfusion.

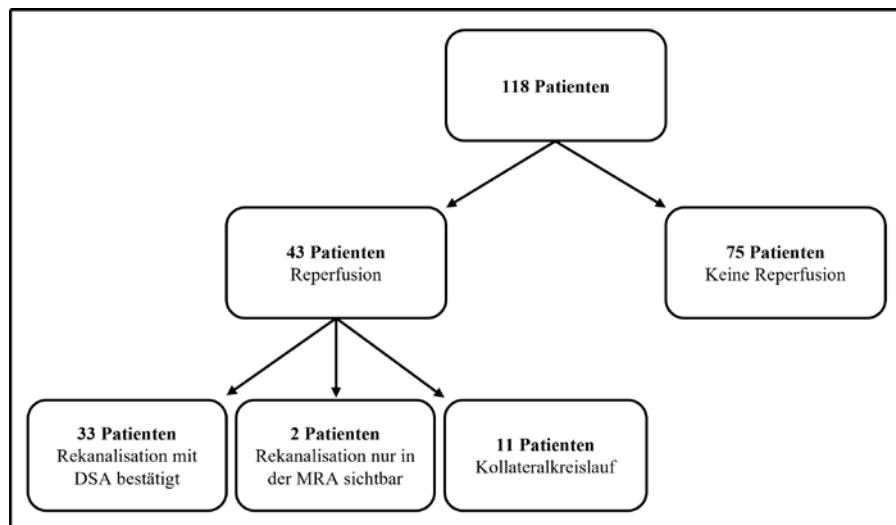


Abbildung 5: Schematische Aufteilung der Patienten mit Embolisation von therapierelevanten PAVM

4.5 Rekanalisation

4.5.1 Geschlecht und Alter bei Embolisation der Patienten mit Rekanalisation

Insgesamt sind 22 der 33 Patienten mit einer oder mehreren detektierten Rekanalisationen weiblich und elf Patienten männlich. Dies entspricht einem Verhältnis von Frauen zu Männern von 2 : 1.

Das durchschnittliche Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Embolisation von Malformationen, welche später rekanalisierten, betrug 42,2 Jahre mit einer Standardabweichung von 14,6 Jahren. Die Spanne reichte hierbei von 4 bis 67 Jahren mit einem Median von 44 Jahren. Aufgrund von einigen extern durchgeführten Embolisationen konnte nur von 20 der 33 Patienten mit detektierter Rekanalisation das genaue Embolisationsdatum und somit das Alter bei Therapie ermittelt werden. Des Weiteren wies eine Patientin zwei verschiedene Embolisationsdaten ihrer rekanalisierten Malformationen auf, sodass sich für die Berechnung insgesamt 21 Werte ergaben. Eine detaillierte Aufteilung des Alters bei Embolisation zeigt Abb. 6.

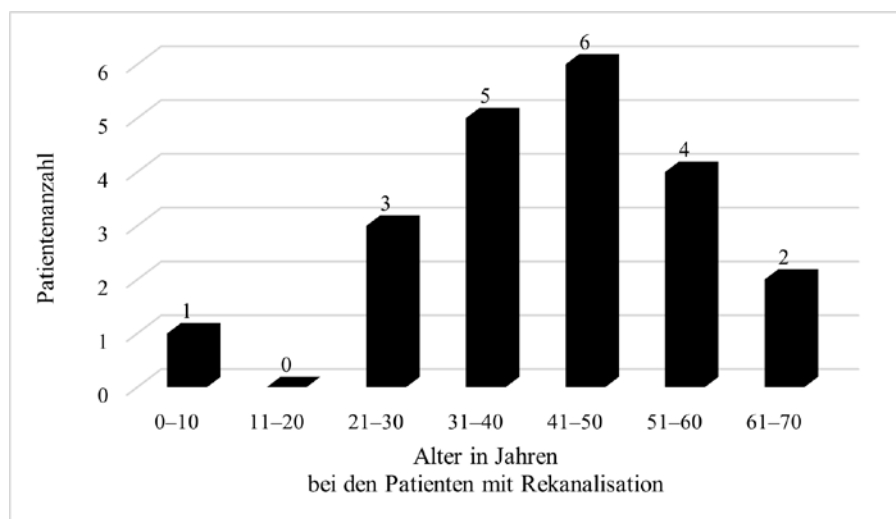


Abbildung 6: Aufteilung der Patienten mit Rekanalisation nach Alter bei Embolisation

4.5.2 Anzahl und Embolisationsmaterialien der Malformationen

Insgesamt erfolgte eine Okklusion von 105 therapie relevanten Malformationen mit insgesamt 127 zuführenden Arterien. Hierbei wurden für 117 der 127 zuführenden Arterien Spiralen zur Okklusion verwendet. Für drei Fisteln wurde eine Kombination aus Coil und Amplatzer™ Vascular Plug zur Embolisation gewählt und sieben wurden mithilfe einzelner Amplatzer™ Vascular Plugs embolisiert. Dabei entfielen sechs der sieben mit Amplatzer™ Vascular Plugs verschlossenen arteriovenösen Shunts auf das Modell Amplatzer™ Vascular Plug 4 sowie ein Shunt auf das Modell Amplatzer™ Vascular Plug II. Von den 127 therapierten zuführenden Arterien der 105 arteriovenösen Malformationen sind 64 nach der Therapie rekanalisiert. Hierbei wurden 63 der rekanalisierten zuführenden Arterien initial durch Spiralen embolisiert und eine Rekanalisation wurde nach Therapie durch einen Amplatzer™ Vascular Plug 4 beobachtet.

4.5.3 Anzahl der therapierten und rekanalisierten Malformationen pro Person

Insgesamt wurden bei den 33 Patienten mit Rekanalisation zwischen einer und zwölf Malformationen pro Person embolisiert. In Abb. 7 ist eine genaue Verteilung der therapierten PAVM pro Person eingefügt.

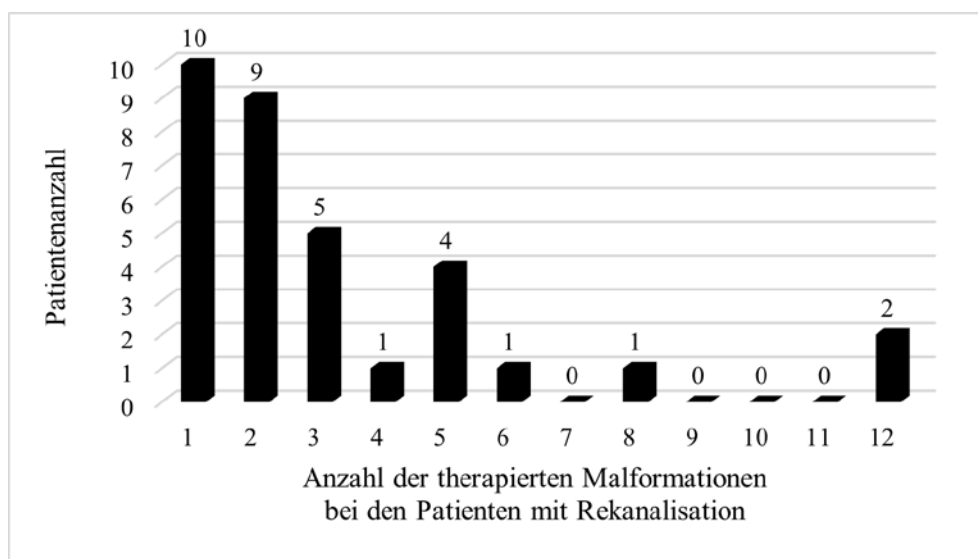


Abbildung 7: Anzahl der therapierten Malformationen pro Person von den Patienten mit Rekanalisation

Bei Betrachtung der Anzahl an rekanalisierten Malformationen pro Person wurde bei einem Großteil der Patienten die Rekanalisation einer therapierten Malformation detektiert, wobei die Spanne bis zu zehn rekanalisierten Malformationen reichte. Eine exakte Verteilung ist in Abb. 8 gezeigt. Elf der 33 Patienten wiesen hierbei insgesamt 15 komplexe Malformationen auf. Neun Malformationen wiesen jeweils zwei zuführende Arterien auf. Bei fünf Malformationen wurden jeweils drei zuführende Arterien detektiert und eine Malformation wies insgesamt vier zuführende Arterien auf. Dies entspricht einem Anteil von 14,3 % an den insgesamt embolisierten PAVM in dieser Gruppe.

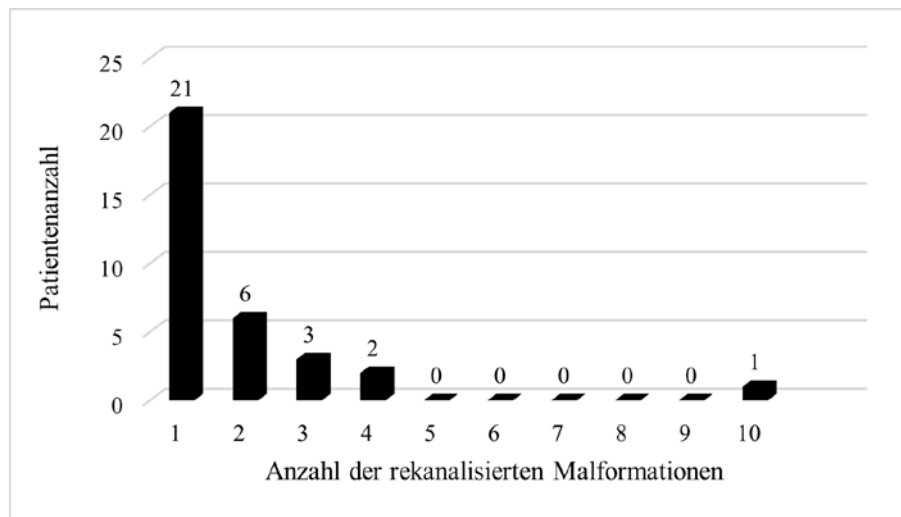


Abbildung 8: Anzahl der rekanalisierten Malformationen pro Person

4.5.4 Alter der Patienten bei Re-Embolisation

Das durchschnittliche Alter der Patienten bei Re-Embolisation lag in dieser Studie bei 49,4 Jahren. Dabei wurde berücksichtigt, dass für zwei der 33 Patienten zwei verschiedene und für eine Patientin insgesamt drei verschiedene Re-Embolisationstermine vorlagen, sodass sich zur Berechnung insgesamt 37 Werte ergaben. Der Median betrug 49 Jahre bei einer Spanne von 11 bis 77 Jahren sowie einer Standardabweichung von 13,4 Jahren. Eine genaue Aufteilung des Alters bei Re-Embolisation zeigt Abb. 9.

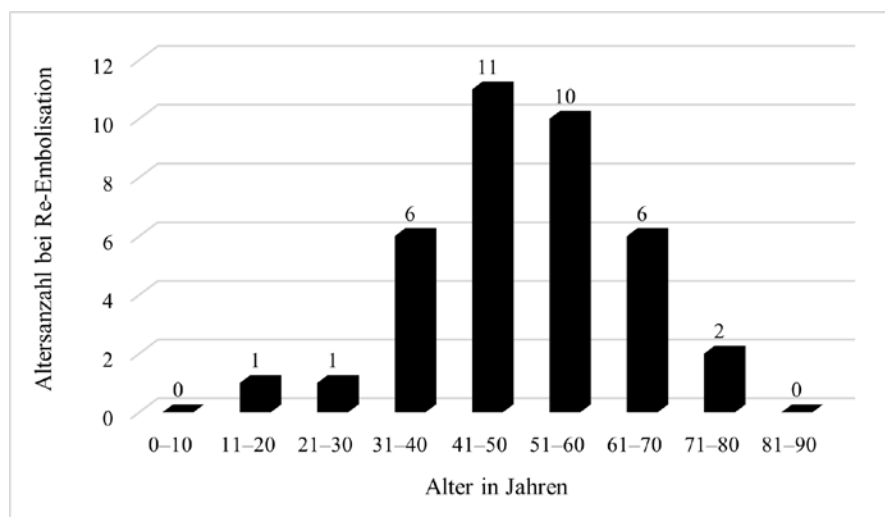


Abbildung 9: Alter der Patienten mit Rekonalisation bei Re-Embolisation

4.5.5 Zeitraum zwischen Embolisation und erstmals detektierter Rekonalisation

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde der Zeitraum zwischen der Embolisation sowie der erstmals detektierten Rekonalisation in der MRA ermittelt. Dieser wurde anhand der 20 Patienten mit 33 rekanalisierten Malformationen und bekanntem Embolisationsdatum evaluiert und beträgt als Mittelwert 6,25 Jahre. Bei einer Patientin trat eine Rekonalisation derselben Malformation insgesamt drei Mal auf, weshalb sich insgesamt 35 Zeitspannen für 33 rekanalisierte Malformationen ergaben. Dabei

reichte die Spanne von drei bis zu 168 Monaten. Eine detaillierte Aufteilung der Zeiträume ist in Abb. 10 zu sehen.

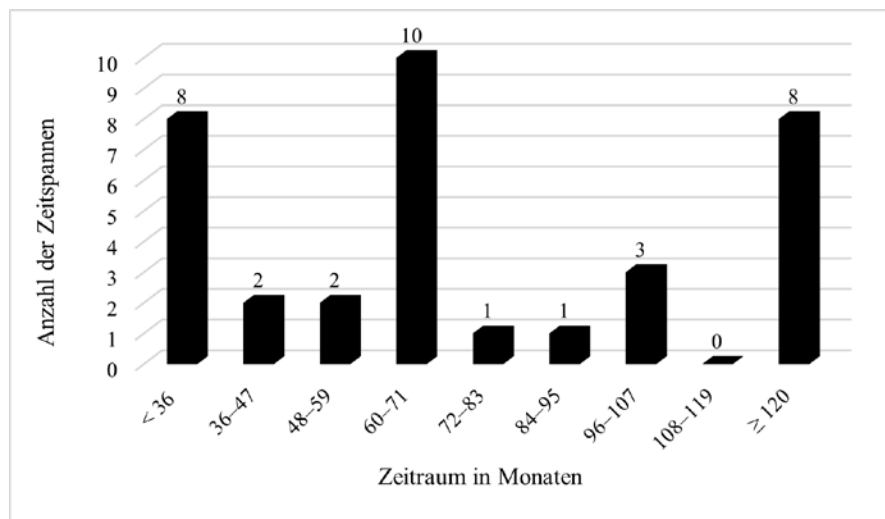


Abbildung 10: Aufteilung der Zeitspannen zwischen Embolisation und Re-Embolisation

4.5.6 Material der implantierten Embolisationsobjekte

Zur weiteren Evaluation, ob das implantierte Material der therapierten AV-Fisteln einen Einfluss auf eine spätere Reperfusion hat, wurde dieses – soweit möglich – von den intern und extern embolisierten Patienten mit Rekanalisation ermittelt. Bei zwölf Patienten mit insgesamt 16 rekanalisierten AV-Fisteln wurden diese durch Platinspiralen mit Nylonfäden auf der Oberfläche embolisiert. Bei einer weiteren Patientin wurden Wolframspiralen implantiert, welche anschließend rekanalisiert. Eine weitere Person behandelte man durch Titanspiralen sowie eine weitere Patientin erhielt Spiralen aus Platin-Wolfram. Zusätzlich wurde eine Person mithilfe ferromagnetischer Spiralen embolisiert. Darüber hinaus konnte die Rekanalisation eines AVP 4 beobachtet werden, welcher aus einem Geflecht aus Nitinol mit zwei röntgendichten Platinmarker an beiden Enden besteht [75]. Von 17 Patienten konnte das implantierte Embolisationsmaterial nicht evaluiert werden, da diese Patienten extern embolisiert wurden und keine Berichte über das implantierte Embolisationsmaterial vorlagen.

4.5.7 Aufteilung der Patienten mit Rekanalisation nach Ort der Behandlung

16 der 33 Patienten mit Rekanalisation wurden an der Universitätsklinik des Saarlandes in Homburg embolisiert. Von den 17 extern therapierten Patienten konnten von acht die vorherigen Therapiezentren ermittelt werden. Jeweils eine Person wurde zuvor in Essen, Wiesbaden, Regensburg, London, Frankfurt und Essen behandelt. Eine Patientin wurde in Lille sowie Aachen und ein weiterer Patient in Düsseldorf, Köln sowie Essen therapiert. Von neun Patienten konnten die bisherigen Therapiezentren aufgrund fehlender Vorberichte nicht evaluiert werden.

4.6 Vergleichsgruppe

4.6.1 Geschlecht und Alter bei Embolisation der Patienten ohne Reperfusion

Insgesamt umfasst die Vergleichsgruppe 53 weibliche und 22 männliche Patienten. Dies entspricht einem Verhältnis von Frauen zu Männern von 2,4 : 1. Das durchschnittliche Alter der Patienten bei Embolisation lag bei 43,2 Jahren mit einer Standardabweichung von 16,8 Jahren. Die Spanne betrug 8 bis 77 Jahre mit einem Median von 43 Jahren (genaue Aufteilung in Abb. 11).

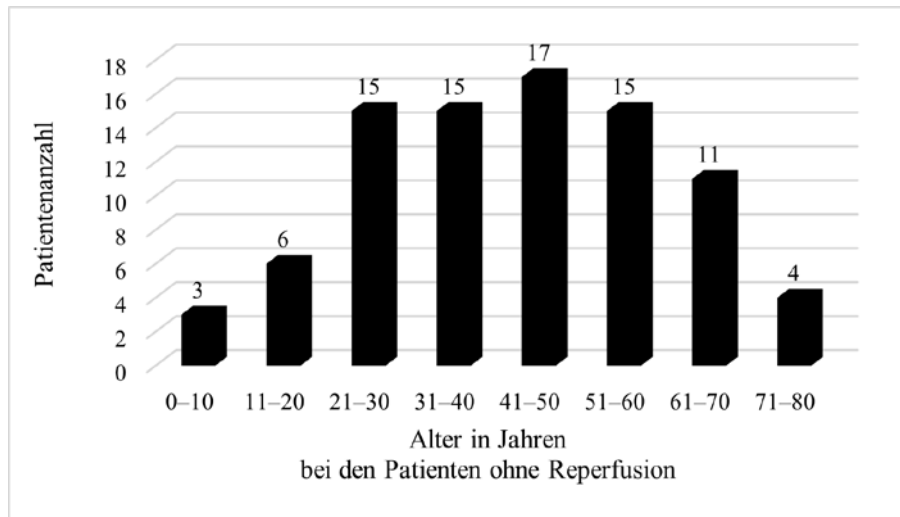


Abbildung 11: Aufteilung der Patienten ohne Reperfusion nach Alter bei Embolisation

Bei neun Patienten wurden zwei Embolisationen und bei einer Patientin insgesamt drei Embolisationen zu unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführt, weshalb sich insgesamt 86 Werte für 75 Patienten ergaben.

4.6.2 Anzahl und Embolisationsmaterialien der Malformationen

Insgesamt wurden 254 therapierelevante Malformationen bei 75 Patienten embolisiert. Dabei wiesen die 254 embolisierten Malformationen insgesamt 282 zuführende Arterien auf. Von diesen 282 zuführenden Arterien wurden insgesamt 104 durch Coils embolisiert und 78 aus einer Kombination des AVP 4 in Kombination mit mindestens einer Spirale. Neun zuführende Arterien entfallen auf eine Kombination aus AVP II und mindestens einer Spirale und 75 zuführende Arterien wurden durch einzelne AVP 4 verschlossen. Insgesamt 16 Gefäße wurden durch einzelne AVP II okkludiert.

In Bezug auf den Aufbau der Malformationen zeigten 20 einen komplexen Aufbau, wobei bei 15 Malformationen insgesamt zwei zuführende Arterien detektiert wurden und vier embolisierte Malformationen insgesamt drei zuführende Arterien aufwiesen. Bei einer Malformation wurden insgesamt sechs zuführende Arterien identifiziert. Abb. 12 zeigt darüber hinaus die Anzahl der embolisierten Malformationen pro Person.

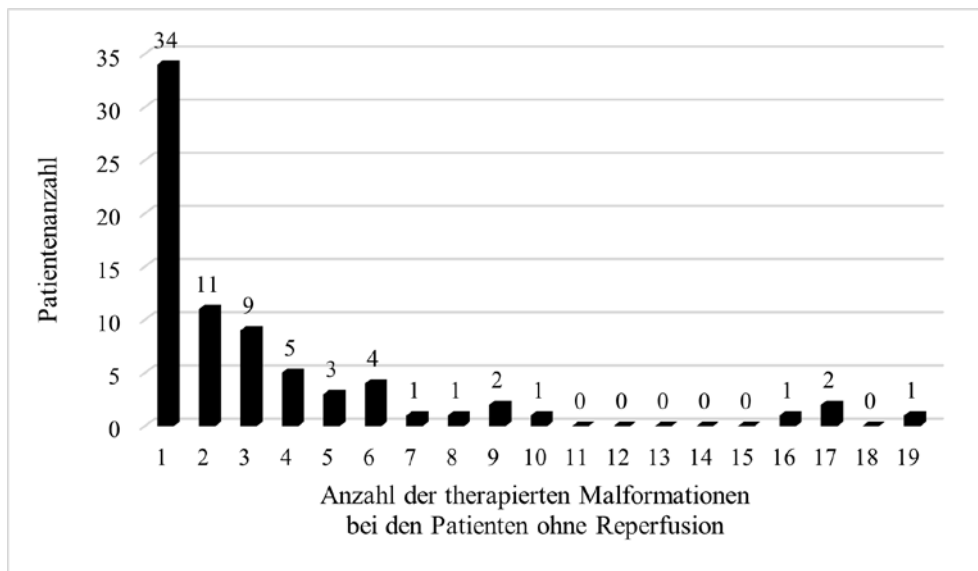


Abbildung 12: Verteilung der therapierten Malformationen pro Person in der Vergleichsgruppe

4.6.3 Material der implantierten Embolisationsobjekte in der Vergleichsgruppe

Von den 104 zuführenden Arterien, welche durch Coils embolisiert wurden, wurden 77 durch das Modell Cook Nester® Embolization Coil okkludiert. Für vier AV-Shunts nutzte man das Produkt Cook Nester® Embolization Microcoil. Eine zuführende Arterie wurde mithilfe des Modells Tornado® Embolization Coil therapiert. Für insgesamt zwei AV-Shunts nutzte man eine Mischung der Modelle Tornado® Embolization Coil sowie Hilal Embolization Microcoil™. Des Weiteren wurden fünf zuführende Arterien aus einer Kombination der Produkte Tornado® Embolization Coil, Hilal Embolization Microcoil™ sowie Nester® Embolization Coil embolisiert. Ein AV-Shunt wurde mithilfe der Fabrikate Nester® Embolization Coil sowie MReye® Embolization Coil okkludiert. Insgesamt sechs zuführende Arterien wurden durch die Modelle Tornado® Embolization Coil, Hilal Embolization Microcoil™, Nester® Embolization Coil sowie MReye® Embolization Coil embolisiert, wobei eine genaue Zuordnung der Fabrikate zu den AV-Shunts nicht möglich war. Für einen AV-Shunt nutzte man das Modell Figure 8-18 Fibered Platinum Coil der Firma Boston Scientific Corporation in Kombination mit Nester® Embolization Coils. Ein weiterer AV-Shunt wurde durch eine Kombination aus den Fabrikaten Tornado® Embolization Coil, Nester® Embolization Coil sowie des Figure 8-18 Fibered Platinum Coil der Firma Boston Scientific Corporation behandelt. Eine andere zuführende Arterie wurde durch Jackson Coils der Firma Cook Medical embolisiert. Von insgesamt fünf zuführenden Arterien konnte das genaue Embolisationsmaterial nicht evaluiert werden. Von den 78 AV-Shunts, welche aus einer Kombination des Modells AVP 4 sowie mindestens einem Coil embolisiert wurden, entfallen 74 auf eine Kombination aus AVP 4 sowie Spiralen des Fabrikates Nester® Embolization Coil. Für eine zuführende Arterie nutzte man eine Kombination aus AVP 4 sowie Spiralen des Modells Figure 8-18 Fibered Platinum Coil der Firma Boston Scientific Corporation. Von drei zuführenden Arterien konnte das genaue Fabrikat der Spiralen nicht ermittelt werden. Die neun AV-Shunts, welche aus einer Kombination des Modells AVP II sowie mindestens einer Spirale okkludiert wurden,

wurden alle aus einer Kombination von AVP II sowie Spiralen des Produktes Nester® Embolization Coil embolisiert.

4.7 Statistik zu dem Alter und Geschlechterverteilung der beiden Gruppen

Mithilfe des Kolmogorov–Smirnov Tests wurde die Verteilung des Alters bei Embolisation innerhalb der beiden Gruppen auf eine Normalverteilung überprüft. Nach Bestätigung einer Normalverteilung in beiden Gruppen wurde mithilfe des t-Tests überprüft, ob ein möglicher Unterschied in dem Alter bei Embolisation vorlag. Mit einem p -Wert von $p = 0,814$ lag dieser über dem festgelegten Signifikanzniveau von $\alpha \leq 0,05$, womit kein signifikanter Unterschied im Alter bei Embolisation von rekanalisierten sowie nicht-reperfundierten Malformationen vorhanden war.

Bezüglich der Geschlechterverteilung wurde mithilfe des Chi-Quadrat Tests das Geschlecht der Patienten mit Rekanalisation sowie der Patienten ohne Reperfusion statistisch untersucht. Mit 22 weiblichen sowie elf männlichen Patienten bei den Patienten mit Rekanalisation und 53 weiblichen und 22 männlichen Patienten in der Vergleichsgruppe bestand mit einem p -Wert von $p = 0,678$ kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Geschlechterverteilung der beiden Gruppen, sodass eine Rekanalisation nicht bei einem bestimmten Geschlecht gehäuft auftritt.

4.8 Embolisationsobjekte beider Gruppen

In Abb. 13 ist eine gemeinsame Übersicht der verwendeten Embolisationsmaterialien beider Gruppen eingefügt. Hierbei wird deutlich, dass Gefäße, welche ausschließlich mit Spiralen embolisiert wurden, deutlich häufiger eine Rekanalisation in der Nachkontrolle aufwiesen als solche, welche ausschließlich mit einem AVP oder aus einer Kombination beider Materialien embolisiert wurden.

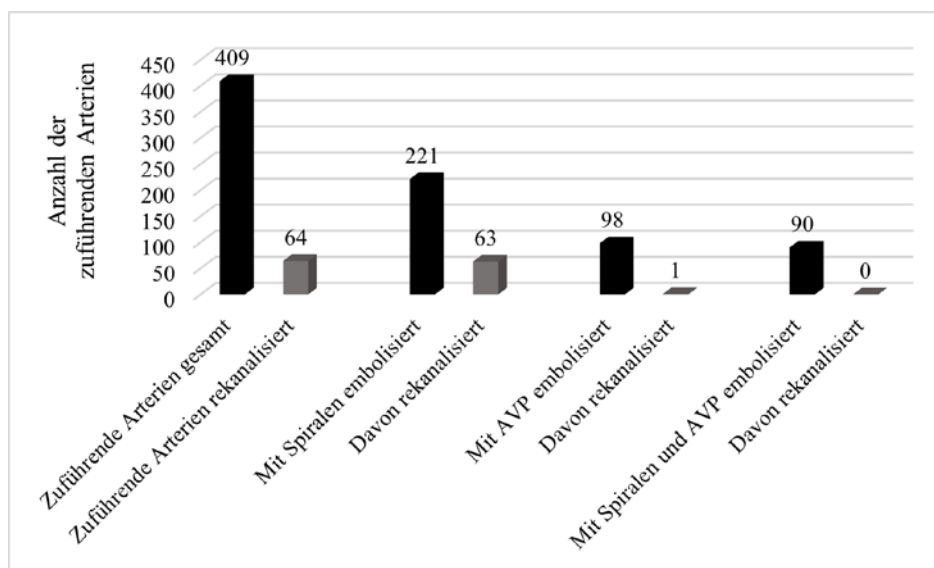


Abbildung 13: Embolisationsobjekte beider Gruppen

4.9 Durchmesser der zuführenden Arterie

Zur weiteren Evaluation, ob der Durchmesser der zuführenden Arterie einen Einfluss auf eine spätere Reperfusion hat, wurde dieser mithilfe der Angiographieaufnahmen bestimmt. Bei den Patienten mit

einer Rekanalisation von therapierten Malformationen wurde dieser anhand der Aufnahmen der Re-Embolisation ermittelt, wobei der Durchmesser direkt proximal der rekanalisierten Spiralen oder Plugs gemessen wurde. Bei den Patienten ohne Reperfusion in der Nachkontrolle wurde der Durchmesser, welcher bei primärer Embolisation ermittelt wurde, verwendet. Abb. 14 verdeutlicht die Bestimmung des Durchmessers innerhalb der beiden Gruppen.



Abbildung 14: Evaluation des Durchmessers der zuführenden Arterie bei den Patienten ohne Reperfusion (links) sowie den Patienten mit Rekanalisation (rechts)

Für die 33 Patienten mit detektierter Rekanalisation ergaben sich 64 Messwerte bei 60 reperfundierten Malformationen. Vier Malformationen wiesen jeweils zwei rekanalisierte zuführende Arterien auf. Das arithmetische Mittel lag bei diesem Patientenkollektiv bei 4,4 mm mit einer Standardabweichung von 2,2 mm. Die Spanne der Messwerte reichte von 1,6 mm bis zu 11,8 mm bei einem Median von 3,6 mm. Für die 75 Patienten ohne Reperfusion ergaben sich insgesamt 276 Messungen bei 282 therapierten zuführenden Arterien. Sechs Durchmesser konnten aufgrund unzulänglicher Darstellung der zuführenden Arterie nicht ermittelt werden. Bei dieser Gruppe lag das arithmetische Mittel bei 3,4 mm mit einer Standardabweichung von 1,5 mm. Die Spanne reichte von 1,1 mm bis zu 10,5 mm bei einem Median von 3 mm. Eine Verteilung der Messwerte zeigt Abb. 15.

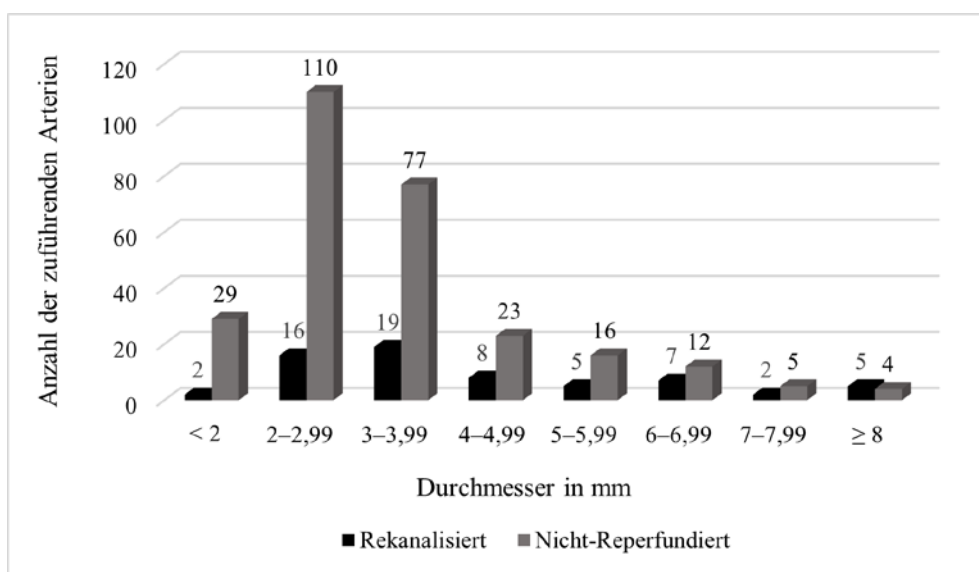


Abbildung 15: Durchmesser der zuführenden Arterien beider Gruppen

Da zwischen beiden Gruppen ein großer Unterschied in der Anzahl der zuführenden Arterien liegt (64 bzw. 276) wurde zusätzlich der prozentuale Anteil innerhalb der jeweiligen Gruppe berechnet. Die Verteilung dieser Werte wurden in Abb. 16 dargestellt.

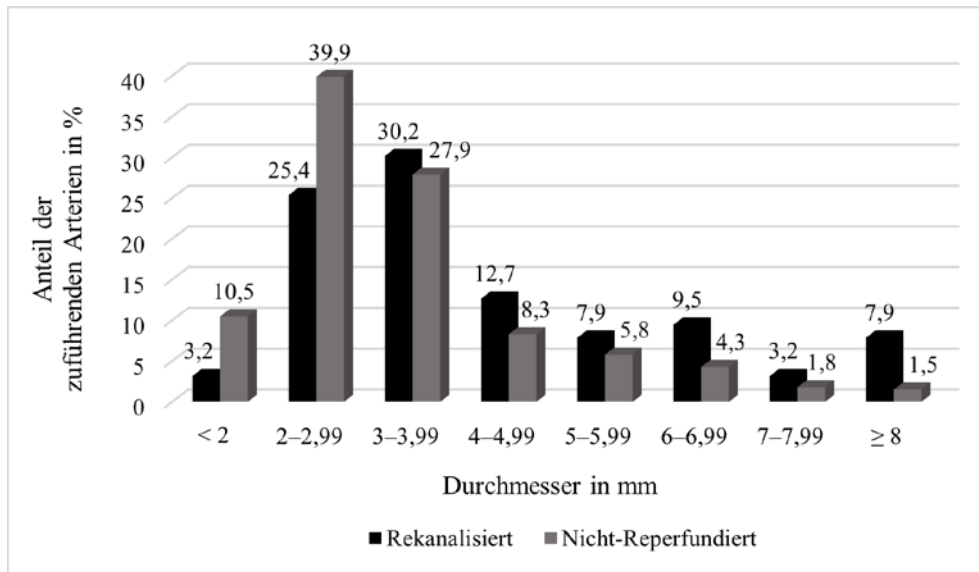


Abbildung 16: Prozentualer Anteil des Durchmessers der zuführenden Arterie innerhalb der jeweiligen Gruppe

Darüber hinaus wurde der Durchmesser der beiden Gruppen statistisch ausgewertet. Dies erfolgte mithilfe des Mann–Whitney U Tests bei unabhängigen Stichproben, da keine Normalverteilung der Werte vorlag. Dabei wurde ein p -Wert von $p < 0,001$ ermittelt, weshalb dieses Ergebnis mit einem festgelegten Signifikanzniveau von $\alpha \leq 0,05$ statistisch signifikant war und womit ein Unterschied zwischen den beiden untersuchten Gruppen vorlag.

4.10 Lage der therapierten AV-Malformationen

Zur Beantwortung der Fragestellung, ob therapierelevante AV-Malformationen bevorzugt in einem bestimmten Lungenlappen auftreten, wurde die genaue Lokalisation der embolisierten Malformationen ermittelt. Anhand der zuführenden Arterie wurde die Lage festgelegt: Je nach Versorgungsgebiet dieser Gefäße wurden die therapierten Malformationen dem rechten Ober-, Mittel- oder Unterlappen sowie dem linken Ober- oder Unterlappen zugeteilt. Für die 33 Patienten mit mindestens einer Rekanalisation von therapierten AVM ergaben sich bei 105 therapierten Malformationen folgende Aufteilung: Im rechten Oberlappen wurden sieben, im rechten Mittellappen neun und im rechten Unterlappen 24 therapiebedürftige Malformationen okkludiert. Auf der linken Seite wurden insgesamt zehn Malformationen im linken Oberlappen sowie 14 im linken Unterlappen embolisiert. Von 41 Malformationen konnte keine genaue Lagebestimmung erfolgen. Für die Patienten ohne Reperfusion ergaben sich bei 254 therapierten Malformationen folgende Lokalisationen: Im rechten Oberlappen wurden 19, im rechten Mittellappen 17 und im rechten Unterlappen 50 Malformationen behandelt. Im linken Lungenflügel entfallen 48 therapierte Malformationen auf den linken Oberlappen sowie 65 auf den linken Unterlappen. Bei 55 embolisierten Malformationen konnte keine genaue Zuordnung zu den Lungenlappen erfolgen.

Von den insgesamt 263 Malformationen mit bekannter Lokalisation der beiden Gruppen entfallen somit insgesamt 26 auf den rechten Oberlappen sowie 26 auf den rechten Mittellappen. Im rechten Unterlappen wurden insgesamt 74 Malformationen embolisiert. Im linken Lungenflügel wurden 58 Malformationen im linken Oberlappen sowie 79 Malformationen im linken Unterlappen okkludiert.

Weiterführend wurde der prozentuale Anteil der embolisierten Malformationen pro Lungenlappen an den insgesamt 263 evaluierbaren Malformationen ermittelt. 9,9 % der 263 Malformationen wurden hierbei im rechten Oberlappen embolisiert. Ebenfalls 9,9 % entfallen auf den rechten Mittellappen sowie 28,1 % auf den rechten Unterlappen. Im linken Oberlappen wurden 22,1 % der Malformationen embolisiert sowie 30 % im linken Unterlappen. Dies entspricht einem Anteil von 32 % in den beiden Oberlappen sowie von 58,1 % in den beiden Unterlappen. In diesem Zusammenhang wurde zusätzlich mithilfe des eindimensionalen Chi-Quadrat Tests die Verteilung der therapielevanten PAVM statistisch überprüft. Dabei wurde ein p -Wert von $p < 0,001$ ermittelt, sodass ein statistisch signifikanter Unterschied in der Größe der verschiedenen Gruppen besteht und therapierelevante PAVM gehäuft in den basalen Anteilen der Lunge auftreten.

4.11 Auswertung der angiographischen Bilder bei Re-Embolisation und Voraufnahmen

Zur Evaluation der embolisierten PAVM wurden die Aufnahmen des Screenings durch die kontrastmittelunterstützte MRA sowie der anschließenden Angiographie verwendet. Bei der kontrastmittelunterstützten MRA wurde die Kontrastmitteldynamik innerhalb der Lungenarterien und -venen nach Injektion der beiden Kontrastmittelboli ausgewertet und hinsichtlich einer Reperfusion beurteilt. Hierbei deutete eine gleichzeitige Darstellung von zuführender Arterie, Aneurysmasack und abführender Vene auf eine Rekanalisation hin, wenn basierend auf den Befunden der Patienten bereits eine Embolisation des dargestellten Shunts erfolgte. Eine exemplarische Aufnahme ist in Abb. 17 zu sehen. Bei einem Durchmesser von ≥ 2 mm der zuführenden Arterie bestand die Indikation zur Therapie [19]. In einer anschließend durchgeführten Digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) konnte der Befund der MRA bestätigt werden (ebenfalls Abb. 17)

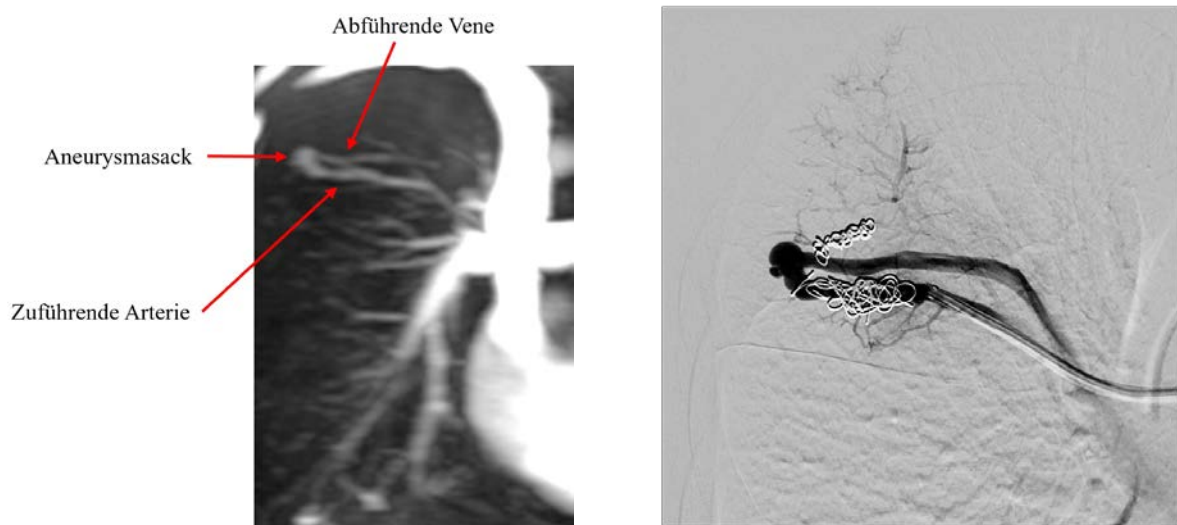


Abbildung 17: MRA (links) und DSA (rechts) mit Darstellung der rekanalisierten Malformation

Darüber hinaus wurden in der vorliegenden Studie mehrere Patienten identifiziert, bei denen sich die reperfundierten Malformationen außergewöhnlich in der MRA darstellten. In einem Fall wurde in der dynamischen MRA eine zeitgleiche Darstellung der zuführenden Arterie sowie zweier abführenden Venen detektiert. Dies deutete auf eine komplexe Rekanalisation von bereits therapierten Malformationen hin. Durch eine hochauflösende MRA konnten zusätzlich zwei aneurysmatische Säcke identifiziert werden. Diese Aufnahmen sind in Abb. 18 eingefügt. In einer darauffolgenden Angiographie konnte jedoch eine rekanalisierte Malformation (gelber Pfeil) und ein neu entstandener Shunt (weißer Pfeil) mithilfe der DSA identifiziert und anschließend embolisiert werden. Dies ist in Abb. 19 gezeigt.

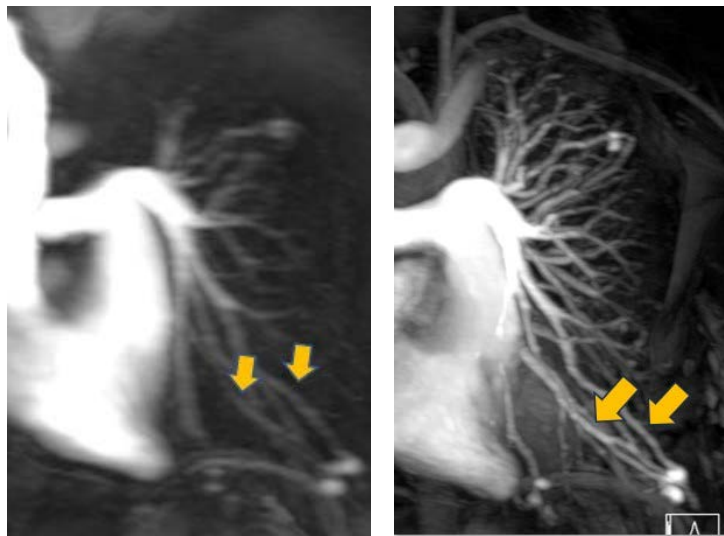


Abbildung 18: Dynamische MRA (links) und hochauflösende MRA (rechts) mit Darstellung zweier abführender Venen

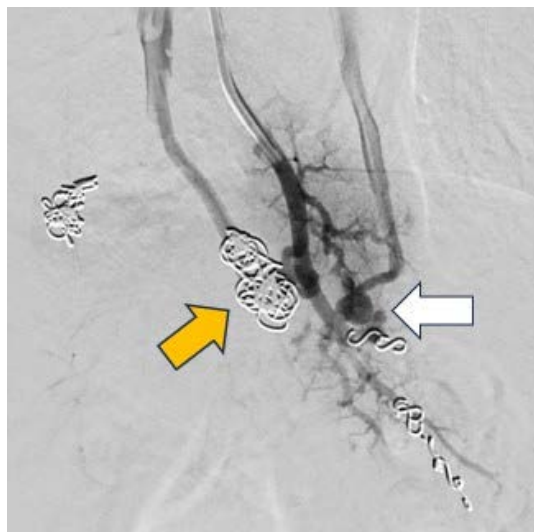


Abbildung 19: DSA mit Darstellung einer Rekanalisation (gelber Pfeil) und der Bildung eines neuen Shunts (weißer Pfeil)

Bei einer 68-jährigen Patientin konnte in einer dynamischen MRA eine abführende Vene dargestellt werden, welche in einer ebenfalls durchgeführten hochauflösenden MRA zu sehen war. Dies deutete auf eine Rekanalisation im linken Unterlappen hin, jedoch konnte darüber hinaus in beiden

Aufnahmen keine zuführende Arterie detektiert werden (Abb. 20). Bei Evaluation der abschließenden Kontrolle bei der primären Therapie konnte eine komplette Okklusion der embolisierten Gefäße identifiziert werden, sodass weiterhin von einer Rekanalisation ausgegangen wurde. Infolgedessen wurde eine DSA durchgeführt, bei der schließlich die Rekanalisation eines AVP 4 identifiziert werden konnte (Abb. 21).



Abbildung 20: Dynamische MRA (links) und hochauflösende MRA (rechts) einer 68-jährigen Patientin mit Darstellung der abführenden Vene

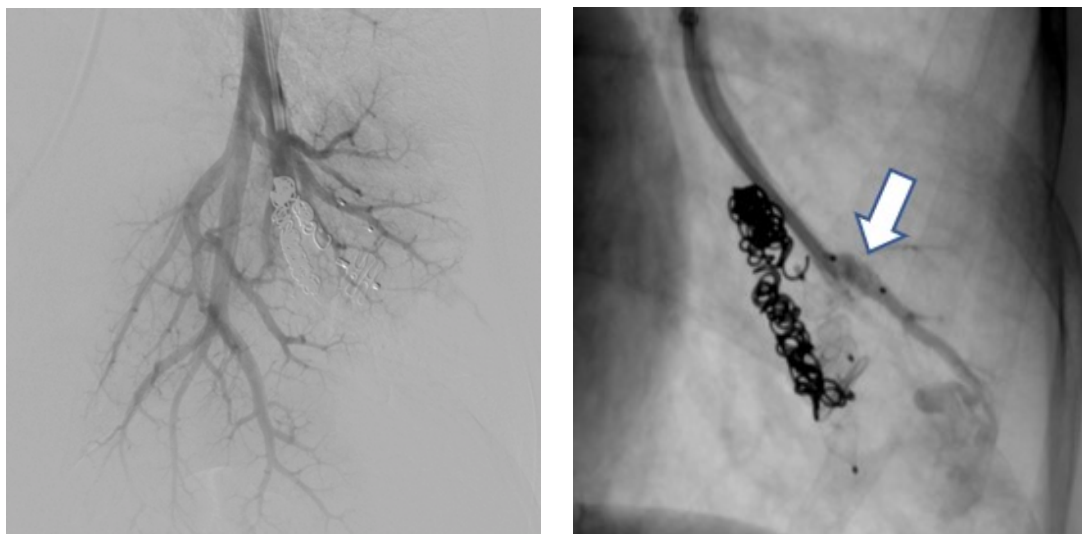


Abbildung 21: DSA bei initialer Embolisation (links) und bei Re-Embolisation (rechts) mit Identifizierung eines rekanalisierten AVP 4

Bei einem weiteren Patienten konnte bei einer Nachkontrolle eine vermeintliche Reperfusion einer therapierten AVM in einer gemischt arteriellen und venösen Phase der MRA identifiziert werden (Abb. 22). Bei genauerer Betrachtung der Kontrastmitteldynamik konnte jedoch keine frühzeitige Füllung der abführenden Vene festgestellt werden. Diese trat erst im weiteren zeitlichen Verlauf auf, sodass in diesem Fall keine Reperfusion vorlag (Abb. 23). Die Befunde der dynamischen MRA konnten durch Aufnahmen der DSA bei der initialen Embolisation bestätigt werden. Dabei wurde nach

vollständigem Verschluss der zuführenden Arterien eine späte Kontrastmittelaufnahme des aneurysmatischen Sackes aufgrund einer retrograden Füllung der abführenden Vene beobachtet (Abb. 24).



Abbildung 22: Hochauflösende MRA des Patienten mit Darstellung des aneurysmatischen Sackes

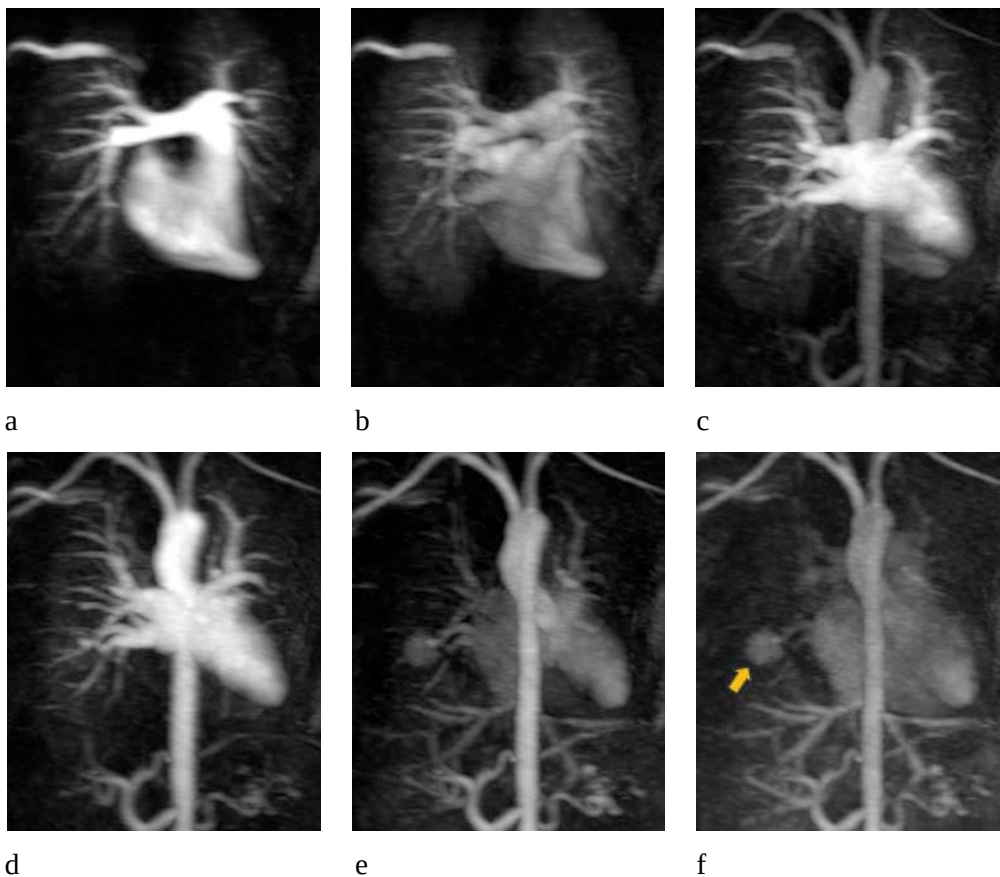


Abbildung 23 (a-f): Verschiedene Zeitpunkte einer MRA (beginnend bei (a) mit dem weiteren zeitlichen Verlauf bis (f)) mit später Darstellung des aneurysmatischen Sackes aufgrund einer retrograden Füllung der abführenden Vene

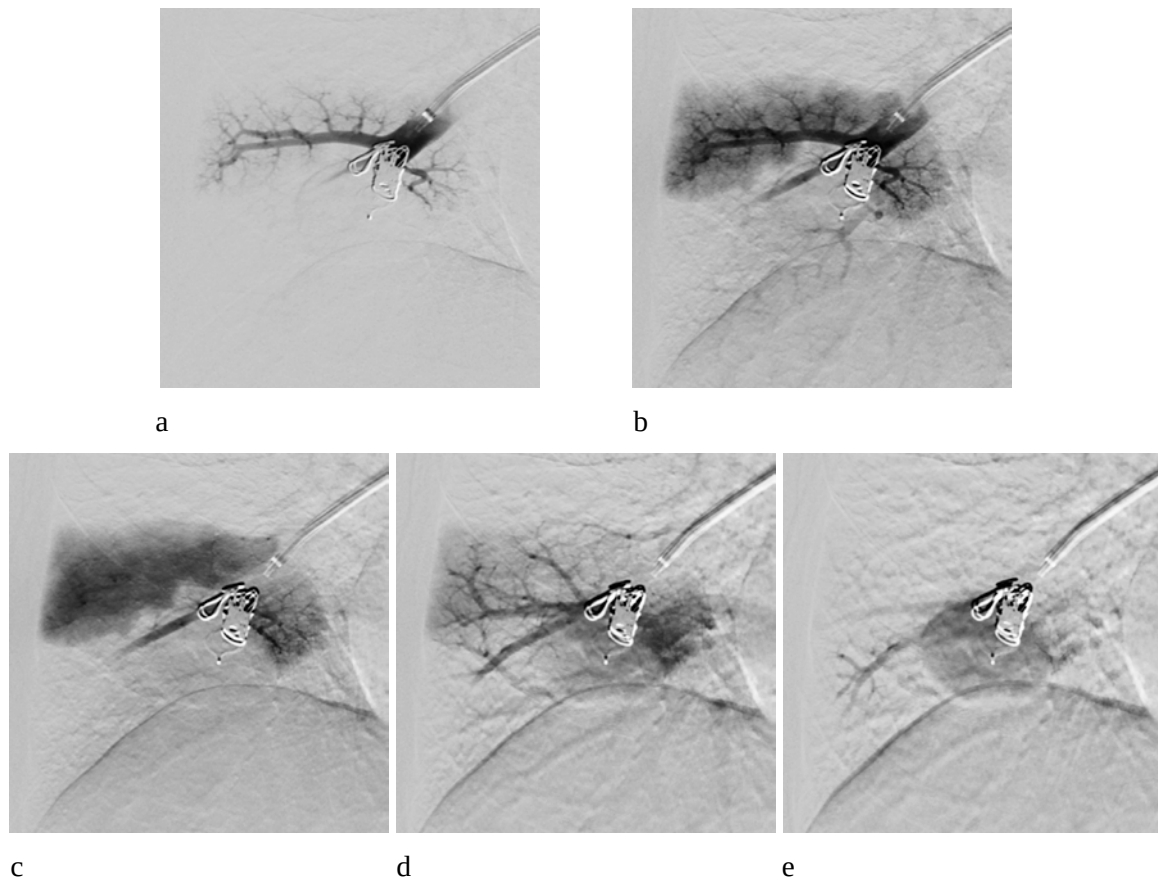


Abbildung 24 (a-e): Verschiedene Zeitpunkte der DSA (beginnend bei (a) mit dem weiteren zeitlichen Verlauf bis (e)) bei initialer Therapie eines 28-jährigen Patienten mit Darstellung einer späten retrograden Füllung der abführenden Vene

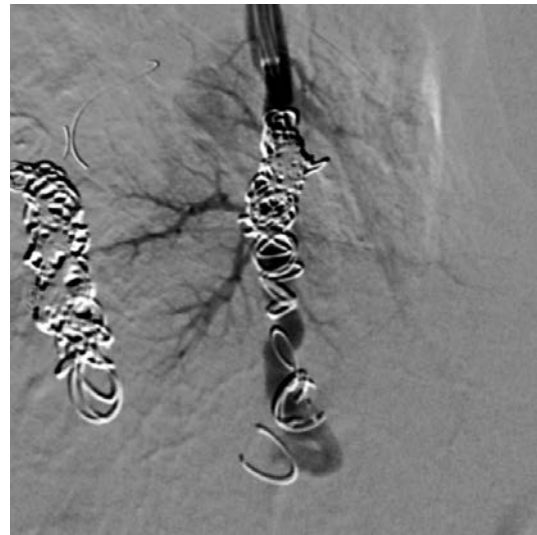
4.12 Evaluation der reperfundierten Malformationen

4.12.1 Unzulängliche Konfiguration der Spiralen

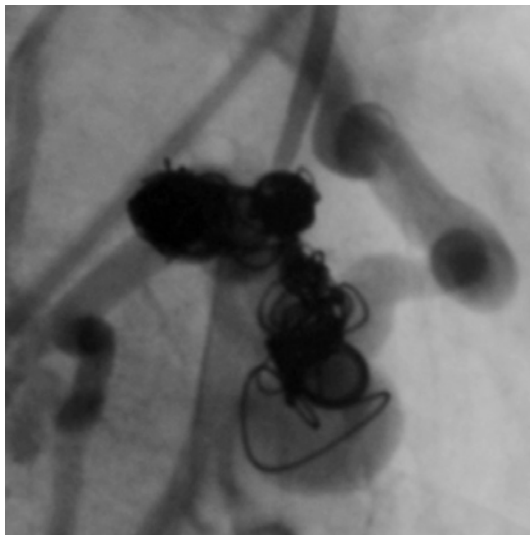
Insgesamt konnten 52 von insgesamt 64 rekanalisierten AV-Shunts identifiziert werden, welche eine geringe Packungsdichte der implantierten Spiralen aufwiesen. Spiralen können sich je nach der Größe der Spiralen im Verhältnis zum Gefäßdurchmesser, der Steifheit der Spiralen und der Abwurftechnik spiralförmig bis länglich an der Arterienwand anlegen oder sich auf einen kurzen Arterienabschnitt mit einer hohen Packungsdichte konfigurieren. Bei 37 zuführenden Arterien erfolgte keine ausreichend hohe Packungsdichte der implantierten Spiralen innerhalb des Gefäßes, sodass keine dauerhafte suffiziente Okklusion erzielt werden konnte. Bei den restlichen 15 zuführenden Arterien konnte zusätzlich ein spiralförmiges Anlegen der Coils an die Arterienwand als Grund für eine geringe Packungsdichte innerhalb der zuführenden Arterie beobachtet werden. Eine Auswahl der 52 AV-Shunts mit geringer Packungsdichte zeigt Abb. 25.



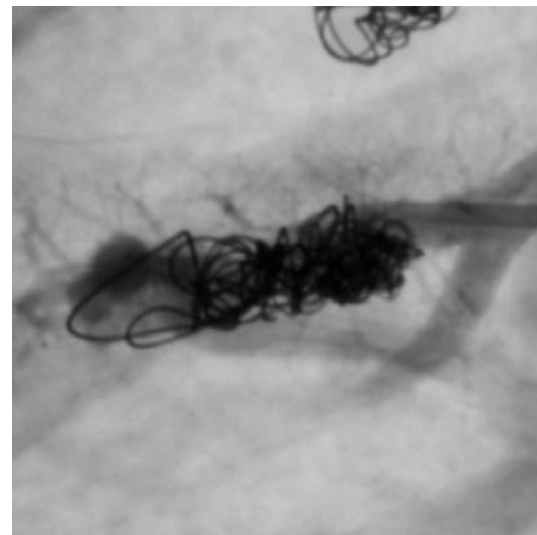
a



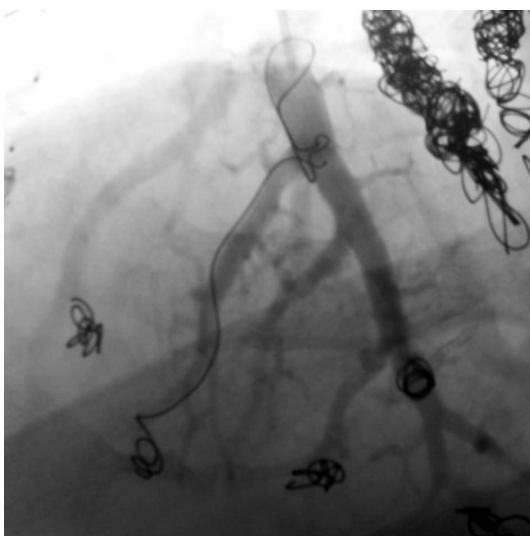
b



c



d



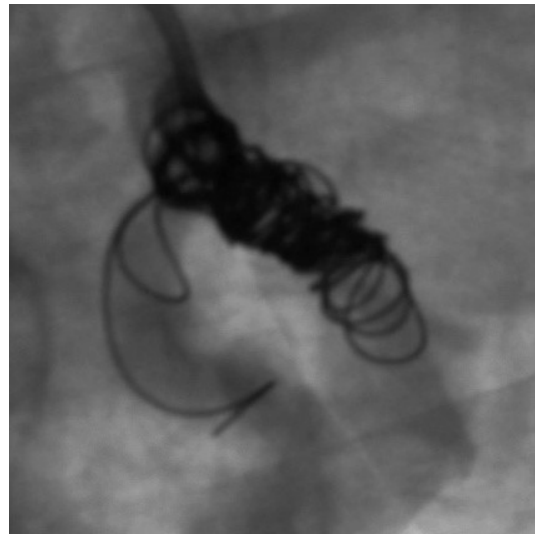
e



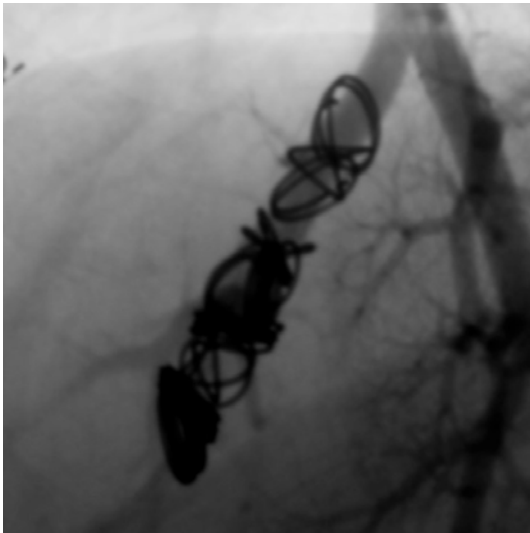
f



g



h



i



j

Abbildung 25 (a-j): Darstellung verschiedener rekanalisierter AV-Shunts aufgrund einer unzulänglichen Packungsdichte der implantierten Spiralen; **(a)** bis **(f)** zeigt eine unzulängliche Packungsdichte innerhalb der zuführenden Arterie und bei **(g)** bis **(j)** kann zusätzlich das spiralförmige Anlegen der implantierten Coils an die Arterienwand beobachtet werden

4.12.2 Aneurysmatische Veränderungen im Bereich der implantierten Spiralen

Bei einem Patienten wurde eine aneurysmatische Gefäßerweiterung der zuführenden Arterie proximal des aneurysmatischen Sackes in der MRA detektiert. Bei der anschließend durchgeführten DSA wurde ebenfalls die Dilatation des Gefäßabschnittes identifiziert werden, in dem die Spiralen zur Okklusion bei der initialen Embolisation implantiert wurden. Darüber hinaus konnte eine Fixation der Spiralen in der Wand der zuführenden Arterie beobachtet werden (Abb. 26, weiße Pfeile). Der weiße Strich kennzeichnet die Dilatation der zuführenden Arterie. Diese Befunde wurden über zehn Jahre nach der Embolisation detektiert, wobei das Embolisationsmaterial die zuführende Arterie bei initialer Therapie vollständig ausfüllte und eine komplette Okklusion des Gefäßes erzielt werden konnte.

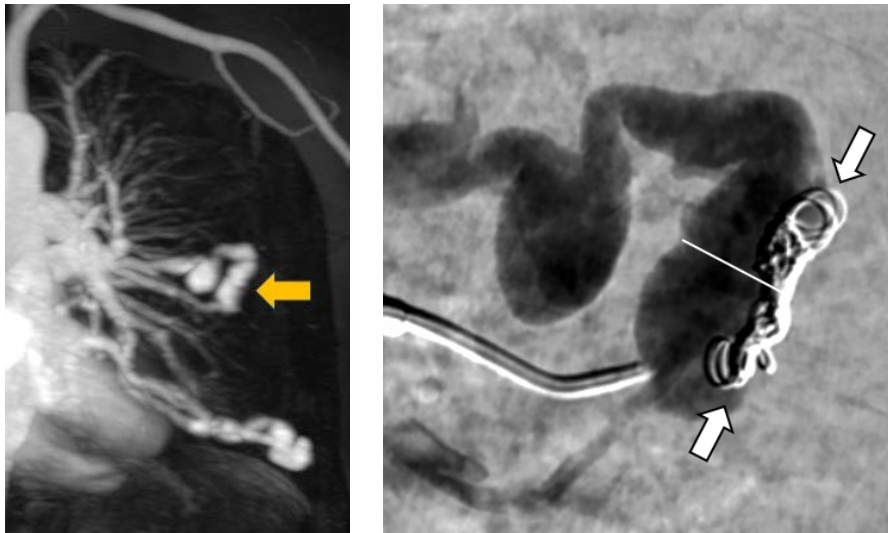


Abbildung 26: Dynamische MRA (links) und anschließende DSA (rechts) mit Darstellung einer aneurysmatischen Erweiterung des Gefäßes an der Implantationsstelle der Spiralen

4.12.3 Implantation von ablösbaren Spiralen zur Embolisierung von AV-Fisteln

Bei zwei Patienten, welche extern therapiert wurden und zu weiteren Kontrollen an die Universitätsklinik des Saarlandes wechselten, wurde eine Implantation von ablösenden Spiralen in den Aneurysmasack der AVM identifiziert. Hierbei fällt eine Kontrastmittelanreicherung in dem Aneurysmasack sowie bei weiterer Evaluation eine Kontrastierung der abführenden Vene bei der DSA auf, welche eine Perfusion dieser AV-Shunts anzeigt (Abb. 27). Weiterführend fällt eine Konzentration des Embolisationsmaterials in der Mitte des Aneurysmas auf.

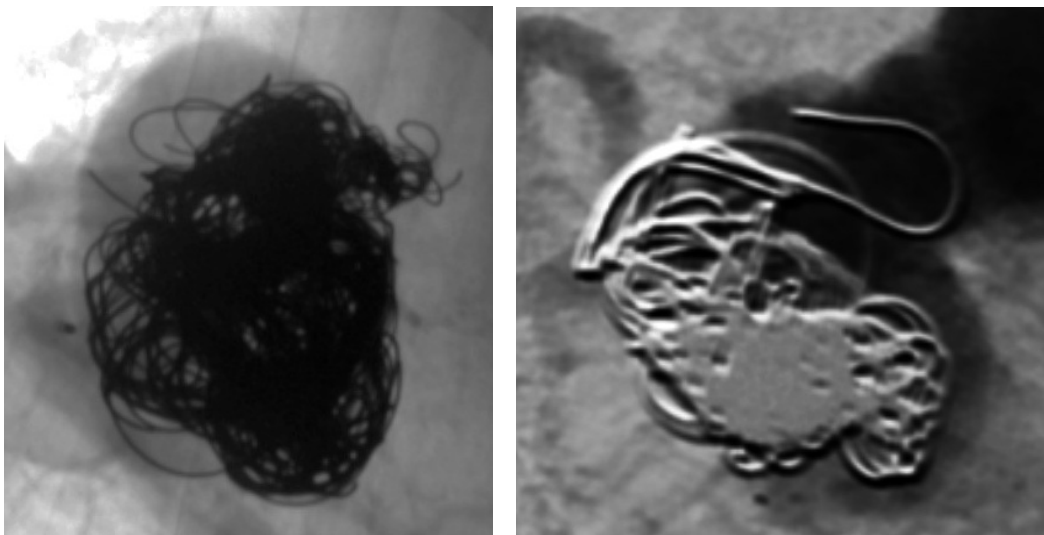


Abbildung 27: Implantation von ablösbaren Spiralen in den Aneurysmasack mit Perfusion der Malformation bei zwei unterschiedlichen Patienten

4.12.4 Resorption des Embolisationsmaterials

Bei einer Patientin, welche eine Rekanalisation einer therapierten Malformation mit zwei zuführenden Arterien aufwies, wurden bei der primären Therapie Wolframspiralen zur Embolisierung verwendet (Abb. 28). Die erstmalige Detektion der Rekanalisation erfolgte hierbei im Jahr 2008. Eine genaue Ermittlung des Zeitraums von Therapie bis zur Rekanalisation ist aufgrund der Embolisierung vor Be-

ginn der digitalen Aufzeichnungen im Jahr 2002 nicht möglich, jedoch ist von einem Mindestzeitraum von Embolisation bis Rekanalisation von sechs Jahren auszugehen.



Abbildung 28: Rekanalisation einer Malformation, welche durch Spiralen aus Wolfram embolisiert wurde

4.12.5 Größenwachstum der zuführenden Arterie

Bei einer Patientin, welche im Alter von vier Jahren embolisiert wurde, konnte ein Größenwachstum der zuführenden Arterie beobachtet werden. Diese wies bei initialer Embolisation einen Durchmesser von 1,5 mm auf. Bei Detektion der Reperfusion sieben Jahre nach der primären Therapie mit anschließender Re-Embolisation wurde ein Durchmesser von 2,1 mm ermittelt. Diese Aufnahmen sind in Abb. 29 dargestellt.



Abbildung 29: DSA bei primärer Embolisation (links) sowie bei Re-Embolisation (rechts) mit Größenwachstum der zuführenden Arterie

4.12.6 Reperfusion eines Amplatzer™ Vascular Plugs

Bei einer Patientin konnte die Reperfusion eines Amplatzer™ Vascular Plugs 4 fünf Jahre und zehn Monate nach der Embolisation beobachtet werden (Abb. 30). Bei Kontrollen nach drei Monaten, einem Jahr sowie vier Jahren nach der Implantation zeigte sich dieser AV-Shunt noch okkludiert. Wei-

terführend sind keine Anomalien der zuführenden Arterie an der Implantationsstelle des Plugs sichtbar.

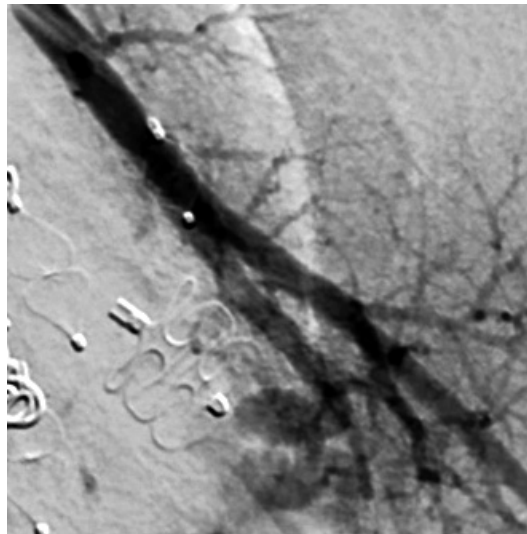


Abbildung 30: Rekanalisation eines AVP 4

4.12.7 Unklare Reperfuptionsursache

Bei vier Patienten mit insgesamt fünf rekanalisierten zuführenden Arterien konnten keine Auffälligkeiten der implantierten Spiralen identifiziert werden. Bei ihnen lag eine hohe Packungsdichte vor und es wurden keine Veränderungen der zuführenden Arterie im Bereich der implantierten Spiralen diagnostiziert (Abb. 31).

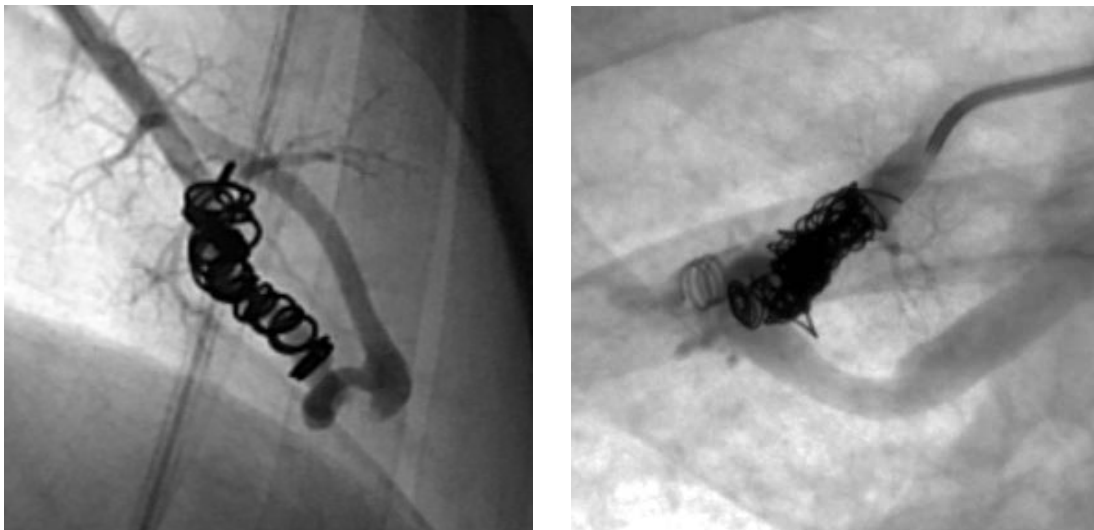


Abbildung 31: Spiralen von zwei unterschiedlichen Patienten mit unklarer Rekanalisationsursache

Bei einer dieser vier Patienten erfolgten insgesamt drei Re-Embolisationen derselben arteriovenösen Malformation. Diese wurde zuerst 2004 extern embolisiert, während die drei Re-Embolisationen an der Universitätsklinik des Saarlandes durchgeführt wurden (Abb. 32). Dabei wurde stets auf eine ausreichend hohe Packungsdichte und Anzahl der Spiralen geachtet.

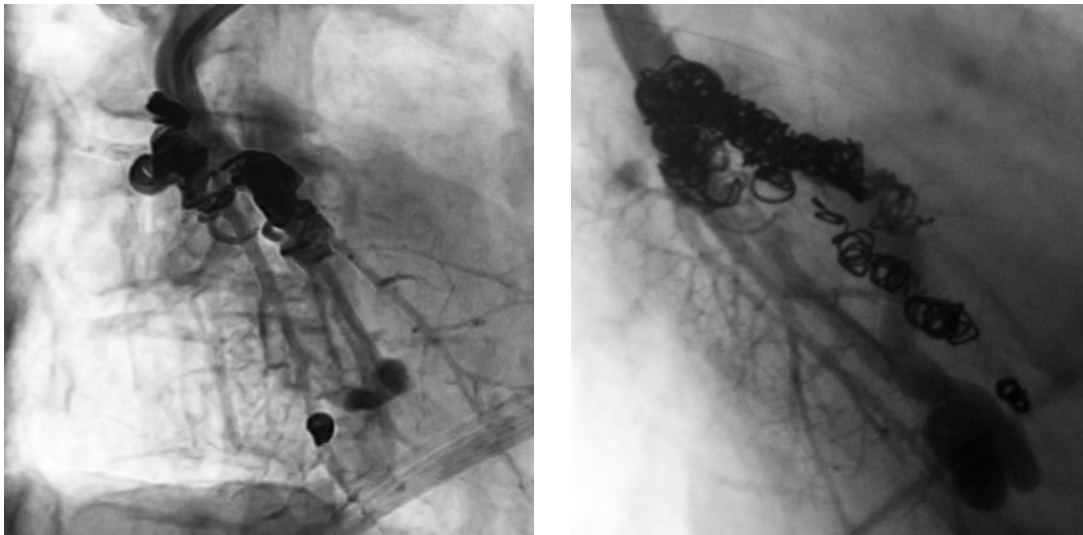


Abbildung 32: DSA der zweiten (links) sowie dritten (rechts) Re-Embolisation derselben Malformation

4.12.8 Stärke der implantierten Spiralen

Spiralen zur Embolisation sind mit unterschiedlichen Stärken erhältlich. An der Uniklinik des Saarlandes in Homburg werden überwiegend Nester® Embolization Coils der Firma Cook Medical verwendet, welche mit einer Stärke von 0,035 Zoll erhältlich sind [13]. Abb. 33 zeigt eine Malformation, welche mit einem Cook Nester® Embolization Coil der Stärke 0,035 Zoll embolisiert wurde.



Abbildung 33: Patientin, welche mit Cook Nester® Embolization Coils der Stärke 0,035 Zoll embolisiert wurde

Während der Evaluation der angiographischen Aufnahmen, welche bei Re-Embolisation von rekanalisierten Malformationen entstanden sind, sind bei zehn extern embolisierten Patienten die Rekanalisation von Malformationen mit optisch dünneren Spiralen identifiziert worden. Dies traf auf insgesamt 29 der rekanalisierten AV-Shunts zu, was einem Anteil von 45,3 % der insgesamt rekanalisierten AV-Shunts entspricht und wofür ein Beispiel in Abb. 34 eingefügt ist. Da bei diesen Patienten keine Vorberichte über die implantierten Spiralen vorlagen, konnte keine Aussage über die Stärke der implantierten Spiralen getroffen werden, jedoch erscheinen sie dünner als die von der Universitätsklinik des Saarlandes verwendeten Spiralen. Für eine suffiziente Okklusion ist eine ausreichend hohe Packungs-

dichte innerhalb des Gefäßes unerlässlich, wodurch dies durch eine hohe Materialdichte innerhalb eines Gefäßabschnittes erreicht werden kann. Da ein Gefäß exemplarisch mit der Form eines Zylinders verglichen werden kann, kann das Volumen des Gefäßabschnittes mit der Formel $V = \pi r^2 h$ berechnet werden. Diese Formel kann ebenfalls zur Berechnung des Volumens der Spiralen verwendet werden, sodass durch eine größere Stärke der Spiralen bei gleicher Anzahl deutlich mehr Material innerhalb des implantierten Gefäßabschnittes vorhanden ist und dies möglicherweise in Zusammenhang mit einer geringeren Rekanalisationsrate nach Embolisation steht. Hierfür wurden die einzelnen AV-Shunts weiter ausgewertet: Bei den Patienten ohne Rekanalisation wurden 79 AV-Shunts ausschließlich mit Spiralen mit einer Stärke von 0,035 Zoll embolisiert, währenddessen vier AV-Shunts mit Spiralen mit einer Stärke von weniger als 0,035 Zoll okkludiert wurden. Bei den Patienten mit Rekanalisation stellte sich die Evaluation schwieriger dar, da lediglich 16 dieser Patienten an unserer Klinik therapiert wurden. Somit konnte bei den extern embolisierten Patienten deswegen nur optisch zwischen einer Spirale mit der bekannten Stärke von 0,035 Zoll sowie Spiralen mit einer geringeren Stärke unterschieden werden. Um eine mögliche Korrelation zwischen Spiralen mit einer geringeren Stärke als 0,035 Zoll sowie einer gehäuften Rekanalisationsrate zu untersuchen, wurde ein zweiseitiger Chi-Quadrat Test durchgeführt, welcher ein p -Wert von $p < 0,001$ ergab. Daraus kann abgeleitet werden, dass diese Spiralen häufiger reperfundieren als Spiralen mit einer Stärke von 0,035 Zoll.

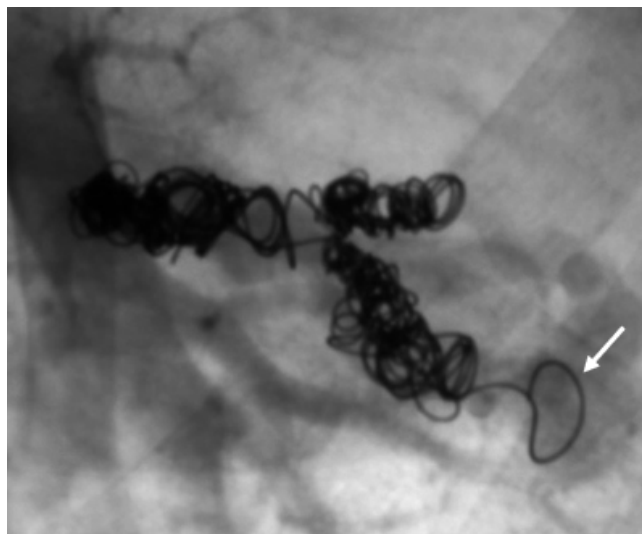


Abbildung 34: Extern embolisierte Patientin mit Verwendung von optisch dünneren Spiralen

4.13 Kollateralkreislauf

4.13.1 Embolisationsort und Reperfusionszeitraum

Bei elf der 43 reperfundierten Patienten konnte sowohl in der MR-Angiographie als auch in der anschließend durchgeführten Angiographie die Bildung eines Kollateralkreislaufes festgestellt werden, welcher weiterhin die PAVM versorgte. Sechs der elf embolisierten Patienten wurden in domo therapiert und fünf Patienten wechselten nach extern erfolgter Behandlung zu weiteren Nachkontrollen an das Universitätsklinikum des Saarlandes.

Anhand von fünf Patienten konnte der Zeitraum zwischen Embolisation und erstmalig detektierter Reperfusion ermittelt werden. Bei zwei der behandelten Patienten ist der Kollateralkreislauf beim ersten Kontrolltermin drei Monate nach der Embolisation identifiziert worden. Bei drei weiteren Patienten wurde dieser beim zweiten Kontrolltermin 15 bzw. 16 Monate nach der Therapie detektiert.

4.13.2 Evaluation der Angiographieaufnahmen der Kollateralkreisläufe

Bei zehn Patienten wurde eine Kollateralenbildung zwischen einer pulmonalen Arterie und der zuführenden Arterie als Ursache der Reperfusion identifiziert. Abb. 35 zeigt eine Kollateralenbildung bei einem zwölf Jahre alten Patienten nach extern erfolgter primärer Embolisation. In Abb. 36 ist eine weitere Kollateralenbildung bei einer anderen Patientin eingefügt. In einer anschließend durchgeführten DSA konnten diese Ergebnisse bestätigt werden (Abb. 37).

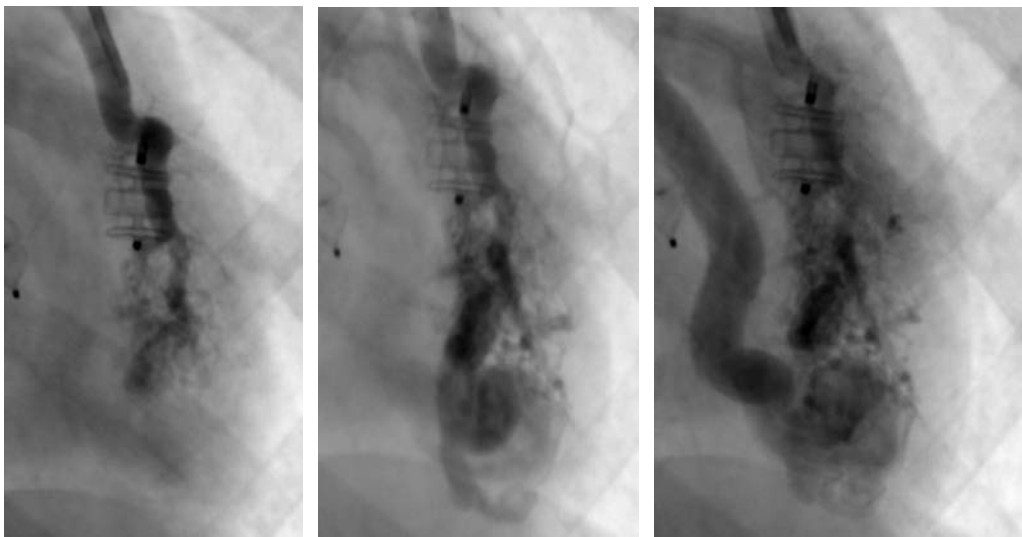


Abbildung 35: Darstellung einer Kollateralenbildung nach Embolisation bei einem zwölfjährigen Patienten

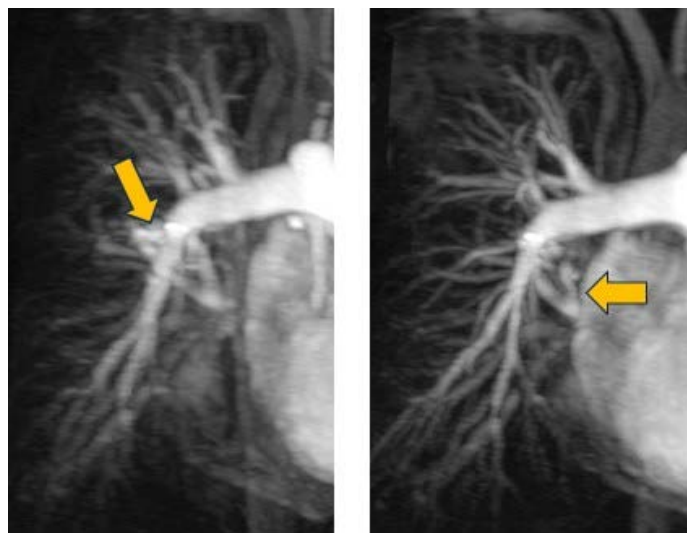


Abbildung 36: Bildung eines Kollateralkreislaufes zwischen zwei Pulmonalarterien (gelber Pfeil)

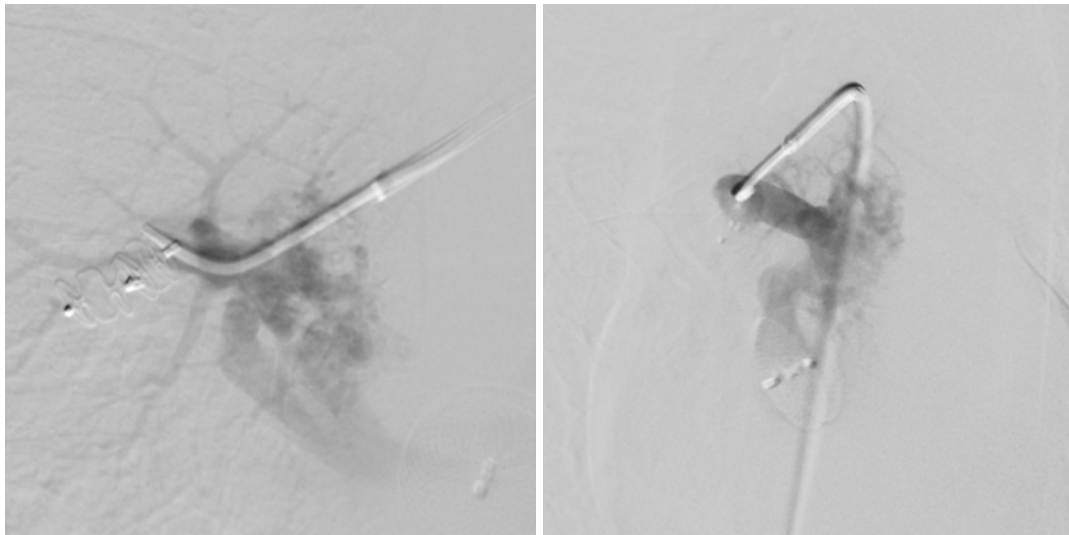


Abbildung 37: DSA mit Bestätigung des Kollateralkreislaufes

Bei einem der elf Patienten mit Bildung eines Kollateralkreislaufes wurde die zuführende Arterie durch neu gebildete Äste der Interkostalararterien im Sinne von aortopulmonalen Kollateralen perfundiert. Dies konnte bereits auf den Aufnahmen der MRA zur Nachkontrolle der therapierten Malformationen detektiert werden (Abb. 38). Eine verspätete Darstellung der AVM deutete hierbei auf eine Perfusion der Malformation aus der systemischen Zirkulation anstatt einer Reperfusion durch pulmonalarterielle Gefäße hin. Bei der anschließend durchgeführten Angiographie zur Embolisation der neu gebildeten Kollateralen wurden diese zuerst mithilfe der DSA selektiv dargestellt (Abb. 39). Im Anschluss erfolgte die Embolisation der multiplen arteriellen Zuflüsse aus den Interkostalararterien, sodass keine Perfusion des Kollateralkreislaufes mehr erfolgte (Abb. 40). Der Patient war zum Zeitpunkt der Detektion der Kollateralen 25 Jahre alt.



Abbildung 38: MRA, welche eine Kollateralenbildung zwischen der systemischen Zirkulation sowie pulmonalarteriellen Gefäßen zeigt

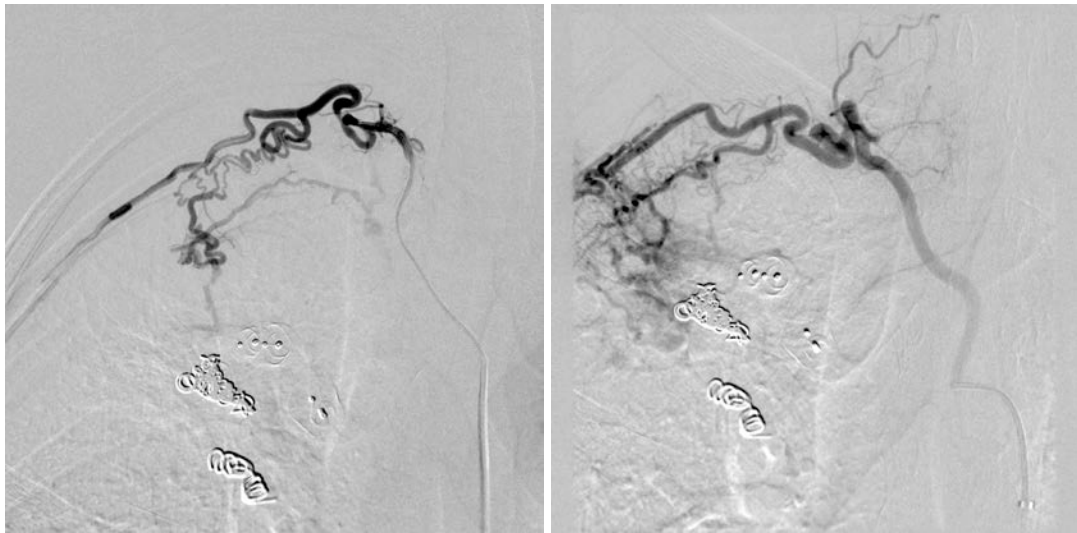


Abbildung 39: DSA der systemarteriellen Zuflüsse

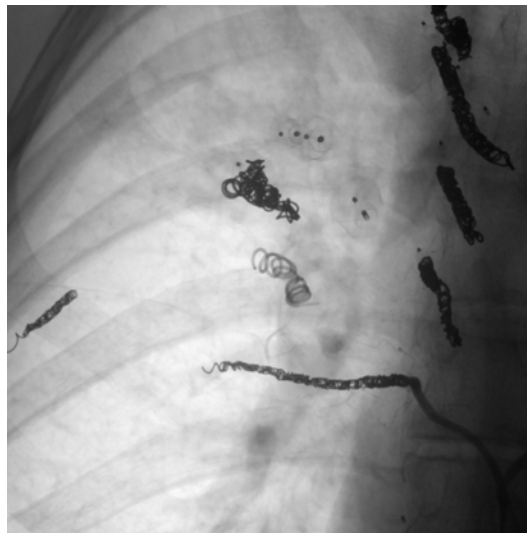


Abbildung 40: DSA nach der Embolisation der multiplen Kollateralen zwischen den Interkostal- und Pulmonalarterien

Weiterführend ist in Abb. 41 eine schematische Darstellung einer Kollateralenbildung nach Embolisation abgebildet.

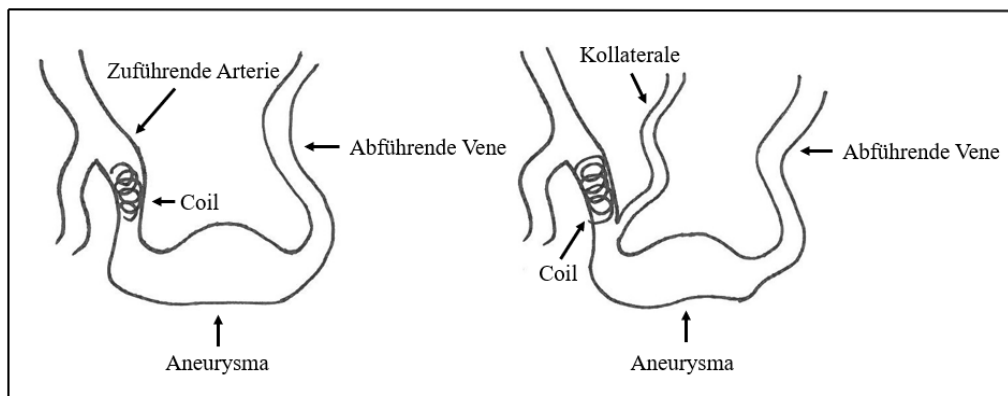


Abbildung 41: Schematische Darstellung einer Kollateralisierung nach Embolisation

5 Diskussion

5.1 Vergleich der eigenen Ergebnisse mit denen aus der Literatur

Eine Reperfusion nach Embolisation einer PAVM kann schwerwiegende Komplikationen für die Patienten mit sich führen, weshalb eine frühzeitige Diagnosestellung von großer Bedeutung ist. Dies reicht von intrazerebralen Abszessen bis zu Schlaganfällen, welche durch paradoxe Embolien ausgelöst werden und die Folgen je nach individuellem Verlauf ein Leben lang spürbar sind [3,43,67,83]. Die von uns durchgeführten Untersuchungen dienen einer Identifikation von Reperfuptionsursachen, um die Therapie von PAVM weiter zu verbessern und die oben genannten Komplikationen zu vermeiden. Insgesamt lag die durchschnittliche Zeit zwischen Therapie und erstmaliger detektierter Reperfusion, welche die Patienten mit Rekanalisation sowie Kollateralkreislauf umfasst, bei 5,6 Jahren. Der Zeitraum zwischen Therapie und erstmals detektierter Rekanalisation lag in dieser Studie etwas länger bei 6,25 Jahren. In der Literatur findet man heterogene Angaben zur Zeit zwischen Therapie und entdeckter Reperfusion von embolisierten Malformationen: In einem Fallbericht wird ein Zeitraum zwischen Embolisation und Rekanalisation von sieben Wochen zweier Amplatzer™ Vascular Plugs beschrieben [22]. In einer weiteren Studie mit 15 Patienten lag die Rekanalisationszeit einer Malformation, welche durch einen Amplatzer™ Vascular Plug embolisiert wurde, bei 36 Monaten [68]. Darüber hinaus zeigte eine andere Studie mit 112 therapierten Patienten eine Reperfusion von mindestens sechs embolisierten Malformationen nach mehr als zwei Jahren. Diese stellten sich bei einer Nachkontrolle ein Jahr nach Therapie in einer Untersuchung durch CT oder Angiographie noch als okkludiert dar [41]. Eine genaue Zuordnung des Embolisationsmaterials der reperfundierten AV-Shunts ist nicht möglich, jedoch ist bekannt, dass ein rekanalisierter AV-Shunt auf der Deflation eines implantierten Ballons beruht und die restlichen zuführenden Arterien durch Spiralen embolisiert wurden. Darüber hinaus untersuchte eine weitere Studie, welche 16 Personen inkludierte, die Rekanalisationsrate nach drei, sechs, zwölf und 24 Monaten nach Embolisation, wobei eine ansteigende Rekanalisationsrate von 8 % bei dem ersten sowie 49 % bei dem vierten Kontrolltermin nach primärer Embolisation ermittelt wurde [62]. Diese Daten zeigen, dass eine Reperfusion sowohl kurze als auch längere Zeit nach der Therapie auftreten kann, wobei nicht unbedingt bis zur ersten Nachkontrolle eine Rekanalisation auftreten kann. Aufgrund dessen sind regelmäßige Kontrollen zur frühzeitigen Detektion von reperfundierten Malformationen von großer Bedeutung. Dies konnte ebenfalls bei einer detaillierten Aufteilung des Rekanalisationszeitraums in der vorliegenden Studie beobachtet werden. Demnach musste bei einigen Malformationen eine Re-Embolisation bereits kurz nach der Embolisation durchgeführt werden, währenddessen bei manchen Patienten eine Rekanalisation erst nach über zehn Jahren identifiziert wurde.

Des Weiteren wurde in der vorliegenden Studie bei insgesamt 43 der 118 Patienten eine Reperfusion von mindestens einer Malformation detektiert, was einer Reperfusionrate von 36,4 % der embolisierten Patienten entspricht. Bei 35 Patienten wurde hierbei eine Rekanalisation einer oder mehrerer therapierter Malformationen identifiziert, währenddessen elf Patienten die Bildung eines Kollateralkreislaufes aufwiesen (Drei Patienten wiesen sowohl mindestens eine Rekanalisation sowie die Bildung

von mindestens einem Kollateralkreislauf zur erneuten Perfusion von Malformationen auf). Dies entspricht einem Anteil von 29,7 % bzw. 9,3 % am Gesamtkollektiv und liegt damit höher als in der Literatur: In einer Studie wurde bei zehn von insgesamt 144 therapierten Patienten eine Persistenz oder Reperfusion nach der Therapie detektiert, welches einem Anteil von 7,6 % entspricht [47]. In einer weiteren Studie trat eine Rekanalisation bei vier von 45 behandelten Patienten nach der Therapie auf, was einem Anteil von 9 % am Gesamtkollektiv entspricht [35]. Diese Abweichung ist wahrscheinlich durch zwei Ursachen begründet: Einerseits liegt der Nachbeobachtungszeitraum in dieser Studie bei durchschnittlich 6,2 Jahren, welcher im Vergleich mit 2,9 und 4,7 Jahren der beiden anderen Studien deutlich länger war [35,47]. Wie bereits in einer anderen Studie berichtet, steigt die Reperusionsrate mit der Zeit an, sodass die lange Nachbeobachtungszeit eine mögliche Ursache der erhöhten Reperusionsrate darstellt [62]. Zum anderen wurden lediglich 23 der 43 reperfundierten Patienten an der Universitätsklinik des Saarlandes embolisiert, sodass der Großteil von extern für weitere Kontrollen an die Universitätsklinik wechselten. Dies bewirkt eine Verzerrung der Reperusionsrate, sodass diese für die intern therapierten Patienten deutlich niedriger liegt. In Hinblick darauf zeigen jedoch auch diese Daten, dass regelmäßige Nachkontrollen zur Vermeidung von Komplikationen wichtig sind.

Von den 394 therapierten Malformationen sind 72 während der Nachbeobachtungsperiode reperfundiert. Dies entspricht einem Anteil von 18 % an den insgesamt therapierten Malformationen, wobei 62 Malformationen aufgrund einer Rekanalisation sowie zwölf Malformationen durch einen Kollateralkreislauf erneut perfundiert wurden. Zwei Malformationen wiesen sowohl eine Rekanalisation der zuführenden Arterie sowie die Bildung eines Kollateralkreislaufes auf. Insgesamt entsprechen die 62 rekanalisierten Malformationen einem Anteil von 15,7 % an den insgesamt therapierten Malformationen. Der Anteil an Malformationen, welche durch einen Kollateralkreislauf perfundiert wurde, liegt bei 3 %. Diese Werte sind vergleichbar mit den Ergebnissen weiterer Studien: In der Literatur werden Rekanalisationsraten von 5 % - 19 % beschrieben, wobei eine Rekanalisation deutlich häufiger als eine Bildung von Kollateralen auftritt [11,47,53,73].

Bei genauerer Evaluation der Embolisationsmaterialien wurden 63 der 64 rekanalisierten AV-Shunts durch Spiralen embolisiert. In der Literatur wird ebenfalls von hohen Raten an Reperfusionen von Malformationen berichtet, welche durch Spiralen embolisiert wurden: In einer Studie mit 25 HHT-betroffenen Patienten wird von einer Rekanalisation von 33 % der insgesamt durch Spiralen embolisierten Malformationen berichtet, während eine weitere Studie eine Reperfusion von insgesamt 49 % der initial durch Coils embolisierten Malformationen beschreibt [51,62]. Dies zeigt, dass eine Reperfusion von Malformationen, welche durch Spiralen embolisiert wurden, häufig vorkommt. Jedoch wurde in der vorliegenden Studie ebenfalls die Rekanalisation eines Amplatzer™ Vascular Plugs 4 fünf Jahre und zehn Monate nach der Implantation identifiziert. Dieser AV-Shunt zeigte sich bei Nachkontrollen drei Monate, ein Jahr sowie vier Jahre nach der Therapie noch okkludiert. Bei weiterer Evaluation wurde jedoch keine Rekanalisation eines Amplatzer™ Vascular Plugs II identifiziert, welcher bei 17 AV-Shunts implantiert wurde. In der Literatur gibt es ebenfalls nur wenige Berichte über

eine Reperfusion von Amplatzer™ Vascular Plugs: In einem Fallbericht wird von einer Reperfusion zweier Amplatzer™ Vascular Plugs sieben Wochen nach der Therapie berichtet [22]. In einer weiteren Studie mit 15 Patienten wird ebenfalls die Reperfusion eines Amplatzer™ Vascular Plugs 36 Monate nach der Therapie beschrieben [68]. Des Weiteren wurde jedoch in vier weiteren Studien mit einem untersuchten Patientenkollektiv von 5 bis 69 Patienten keine Reperfusion von implantierten Amplatzer™ Vascular Plugs identifiziert [2,8,27,69]. Dabei reichte der Nachbeobachtungszeitraum dieser vier Studien von neun Monaten bis zu 7,7 Jahren [2,8,27,69], sodass dies zeigt, dass eine Rekanalisation von Plugs bis jetzt Einzelfälle sind. Andere Arbeiten berichten ebenfalls von höheren Reperfusionsraten durch Spiralen als durch Malformationen, welche durch Plugs okkludiert wurden [11,47], sodass man darauf schließen kann, dass eine Embolisation mit einem Amplatzer™ Vascular Plug zu einer suffizienten Okklusion einer therapierelevanten PAVM beitragen kann. Jedoch ist die Zeitspanne zwischen Embolisation und Reperfusion von therapierten Malformationen mit Plugs mit sieben Wochen bis zu fünf Jahren in dieser Studie sehr variabel und zeigt erneut, dass fortlaufende Kontrollen nach der Embolisation zur frühzeitigen Detektion einer Reperfusion notwendig sind [22]. Darüber hinaus stehen die Amplatzer™ Vascular Plugs mit ihrer Einführung im Jahr 2004 auf dem amerikanischen Markt sowie den später folgenden Modellen erst seit relativ Kurzem zur Embolisation von PAVM zur Verfügung [75]. Insofern sind möglicherweise längere Nachbeobachtungsperioden nötig, um eine eventuelle vermehrte Reperfusion von Amplatzer™ Vascular Plugs zu detektieren.

In der durchgeführten Studie konnte weiterführend keine Reperfusion von Malformationen, welche aus einer Kombination des Amplatzer™ Vascular Plugs II sowie mindestens einer Spirale embolisiert wurden, detektiert werden. Ebenfalls konnte keine Reperfusion von AV-Shunts, welche aus einer Kombination des AVP 4 sowie mindestens einer Spirale embolisiert wurden, festgestellt werden. Diese Ergebnisse korrelieren mit den Resultaten weiterer Publikationen: In einer Studie mit 30 Patienten sowie 37 therapierelevanten Malformationen mit insgesamt 39 zuführenden Arterien, welche aus einer Kombination des AVP I sowie mindestens einer Spirale embolisiert wurden, konnte ebenfalls keine Reperfusion in den Nachkontrollen registriert werden [72]. Der mittlere Nachbeobachtungszeitraum betrug hierbei 13 Monate. In einer weiteren Studie konnte bei fünf PAVM, welche aus einer Kombination des AVP 4 sowie mindestens einer Spirale embolisiert wurden, ebenfalls keine Rekanalisation detektiert werden [51], sodass diese Daten darauf hindeuten, dass eine Embolisation mithilfe von Amplatzer™ Vascular Plugs in Kombination mit mindestens einer Spirale zu einem dauerhaften suffizienten Verschluss einer therapiebedürftigen Malformation geeignet sind.

Zusätzlich wurde zur weiteren Evaluation das Alter bei Embolisation in beiden Gruppen untersucht und weiterführend statistisch ausgewertet, ob dieses einen Einfluss auf eine spätere Reperfusion hat. Hierbei lag das durchschnittliche Alter der Patienten zum Zeitpunkt der primären Embolisation für die Patienten mit einer detektierten Rekanalisation bei 42,2 Jahren sowie bei den Patienten ohne Reperfusion bei 43,3 Jahren. Der ermittelte Median von 44 bzw. 43 Jahren zeigt ebenfalls, dass eine Erstdiagnose von PAVM häufig im mittleren Erwachsenenalter erfolgte. Diese Erkenntnisse werden von ande-

ren Arbeiten unterstützt: Am Beispiel einer Studie mit 126 Patienten wurde ein durchschnittliches Alter bei Diagnose einer therapierelevanten PAVM von 42 Jahren ermittelt [15]. Darüber hinaus wird von steigenden Diagnosezahlen therapiebedürftiger PAVM in der 5. und 6. Lebensdekade berichtet [61]. Dennoch wird in verschiedenen Fallberichten eine Detektion von PAVM bei Neugeborenen beschrieben, wodurch die Vermutung naheliegt, dass therapiebedürftige PAVM in wenigen Fällen bereits seit der Geburt vorhanden sein können, es bei einem Großteil der Patienten allerdings erst im Laufe des Lebens zu einer Ausbildung von Fisteln mit Therapierelevanz kommt [5,12,26]. Das Alter bei Embolisation spielt hingegen keine Rolle für eine spätere Reperfusion. Mithilfe eines ermittelten p -Wertes von $p = 0,814$ mit einem festgelegten Signifikanzniveau von $\alpha \leq 0,05$ bei dem durchgeführten t -Test konnte gezeigt werden, dass kein Bezug bezüglich des Alters bei Embolisation der Patienten mit und ohne Rekanalisation besteht. Daraus kann weiterführend geschlussfolgert werden, dass ebenfalls das Wachstum von embolisierten PAVM keine erhöhte Reperfusionsrate mit sich führt.

In der vorliegenden Studie wiesen darüber hinaus deutlich mehr Frauen therapiebedürftige AV-Shunts auf als Männer. Bei den 33 Patienten mit einer oder mehreren Rekanalisationen in den Nachkontrollen sind 22 Patienten weiblich und 11 Patienten männlich, welches einem Verhältnis von Frauen zu Männern von 2 : 1 entspricht. In der Vergleichsgruppe mit 75 Patienten sind 53 Patienten weiblich und 22 Patienten männlich, wodurch ein Verhältnis von Frauen zu Männern von 2,4 : 1 ermittelt wurde. Diese Erkenntnisse korrelieren mit den Ergebnissen weiterer Arbeiten: So konnte in einer anderen Studie ebenfalls gezeigt werden, dass bei Erwachsenen deutlich mehr Frauen als Männer Symptome einer manifesten PAVM aufweisen (Frauen-Männer-Verhältnis 1,5 : 1), währenddessen bei Neugeborenen und Kindern dieses Verhältnis zugunsten der Männer ausfällt [5]. Diese Ergebnisse lassen den Rückschluss zu, dass im Erwachsenenalter Frauen häufiger eine therapiebedürftige PAVM entwickeln als Männer, währenddessen PAVM bei Kindern gehäuft bei Jungen auftreten. Ein weiterer Grund kann jedoch auch in der Compliance der Patienten liegen: Frauen sind in Bezug auf medizinische Vorsorgeuntersuchungen meist mehr adhärent als Männer, sodass dies ebenfalls eine Verzerrung der Geschlechterverteilung bewirken kann. Gleichzeitig konnte mit den vorliegenden Untersuchungen jedoch gezeigt werden, dass kein Unterschied in der Geschlechterverteilung bei den Patienten mit und ohne Rekanalisation besteht. Mithilfe des Chi-Quadrat Tests konnte ein p -Wert von $p = 0,678$ ermittelt werden, welcher über dem festgelegten Signifikanzniveau von $\alpha \leq 0,05$ lag und womit eine Rekanalisation nicht gehäuft bei einem bestimmten Geschlecht auftritt.

Ebenfalls konnten in der Studie vermehrt PAVM mit einfacher Struktur (eine zuführende Arterie sowie eine abführende Vene) detektiert werden. Bei den Patienten mit Rekanalisation wiesen 15 der 105 therapierten Malformationen einen komplexen Aufbau auf, wobei dies einem Anteil von 14,3 % entspricht. Bei den Patienten ohne Reperfusion in der Nachkontrolle wurden insgesamt 20 der 254 (7,9 %) therapierten Malformationen mit einem komplexen Aufbau identifiziert, wobei über beide Gruppen hinweg der Anteil an komplexen PAVM somit bei 9,7 % lag. Die Anzahl der zuführenden Arterien reichte hierbei von zwei bis zu sechs. In der Literatur werden ebenfalls ähnliche Raten an

komplexen PAVM dargelegt: In einem Review von Ahlhelm et al. wird ein Anteil von 10 % an komplexen Malformationen beschrieben [3]. In einer anderen Studie mit 112 Patienten wird von einem Anteil an 8 % der komplexen AVM an den insgesamt therapierten AVM berichtet [38]. Somit liegt der in der vorliegenden Studie ermittelte Wert in derselben Größenordnung wie in weiteren Studien.

Zur weiteren Beurteilung einer möglichen Reperfusion nach Embolisation wurde das implantierte Material der Patienten mit und ohne Reperfusion untersucht. Bei 12 Patienten mit insgesamt 16 AV-Fisteln, welche nach der Therapie eine Rekanalisation aufwiesen, wurden diese initial durch Spiralen aus Platin mit Nylonfäden auf der Oberfläche embolisiert. Bei jeweils einem Patienten wurden Spiralen aus Wolfram, Titan und Platin-Wolfram eingesetzt. Eine Patientin wies eine Rekanalisation einer Malformation, welche durch ferromagnetische Spiralen embolisiert wurde, auf und darüber hinaus wurde die Rekanalisation eines Amplatzer™ Vascular Plugs beobachtet, welcher aus Nitinol sowie zwei röntgendichten Platinmarkern an den Enden besteht [75]. Von den restlichen Patienten konnte das implantierte Material nicht evaluiert werden. In der Vergleichsgruppe wurden insgesamt 89 der 104 mit Coils embolisierten AV-Shunts durch Spiralen aus Platin mit Nylonfäden auf der Oberfläche und die übrigen AV-Shunts durch Spiralen aus verschiedenen Materialien okkludiert, darunter Coils aus Platin-Wolfram sowie einer Nickel-Chrom-Legierung. Diese Daten zeigen, dass sowohl Malformationen, welche im weiteren Verlauf eine Rekanalisation aufwiesen als auch Malformationen, welche sich in der Nachbeobachtungsperiode als okkludiert darstellen, zum Teil mithilfe desselben Materials embolisiert wurden. So stehen den 16 zuführenden Arterien, welche durch Spiralen aus Platin mit Nylonfäden embolisiert wurden und sich als rekanalisiert darstellten, insgesamt 89 embolisierte und okkludierte AV-Shunts aus demselben Material gegenüber. Diese Ergebnisse lassen somit darauf schließen, dass eine Rekanalisation von dem implantierten Material unabhängig ist und andere Faktoren für eine spätere Reperfusion relevant sind. In einem Fall kann eine Rekanalisation jedoch vermutlich auf ein Versagen des Materials zurückgeführt werden. Bei dieser Patientin wurde 2008 die Reperfusion einer Malformation identifiziert, welche ursprünglich durch Wolframspiralen embolisiert wurde. In der Literatur ist bereits mehrfach beschrieben, dass bei Implantation von Objekten aus Wolfram diese nach einiger Zeit eine geringere Röntgenopazität aufweisen und dazu korrelierend erhöhte Wolframwerte im Blut der Patienten gefunden wurden, was auf eine Resorption schließen lässt [7,77]. Dadurch wurde ebenfalls bereits von Rekanalisationen berichtet [60]. Aufgrund der Embolisation der Malformation bei der Patientin vor Beginn der digitalen Aufzeichnungen im Jahr 2002 kann der genaue Therapiezeitpunkt nicht ermittelt werden, jedoch beträgt der Zeitraum zwischen Therapie und Rekanalisation mindestens sechs Jahre, weshalb eine Rekanalisation aufgrund einer Resorption des implantierten Materials wahrscheinlich ist.

Bei Analyse der Daten wurde weiterhin der Durchmesser der zuführenden Arterie ermittelt, da ein erhöhter Durchmesser der zuführenden Arterie als Risikofaktor einer Reperfusion gilt [41,51]. In einer Studie, welche 24 Patienten inkludiert und dabei 17 Patienten eine Reperfusion in den Nachkontrollen aufwiesen, wurde ein Median von 3,8 mm evaluiert. Bei den verbliebenen sieben Patienten ohne Re-

perfusion wurde hingegen ein Median von 3 mm ermittelt [62]. In einer weiteren Studie wurde ein durchschnittlicher Wert von 3,9 mm bei den nicht-reperfundierten sowie 4,7 mm bei den reperfundierten AVM festgestellt, wobei sich dieser Unterschied zusätzlich als statistisch signifikant erwies ($p < 0,001$) [41]. In den vorliegenden Untersuchungen wurde bei den 64 rekanalisierten AV-Shunts das arithmetische Mittel bestimmt, welcher bei 4,4 mm mit einer Standardabweichung von 2,2 mm und einer Spannweite von 1,6 mm bis 11,8 mm lag. Diese Werte lagen ebenfalls deutlich höher als der Durchmesser der zuführenden Arterie bei den Patienten ohne Reperfusion. Der Durchmesser dieser 276 darstellbaren AV-Shunts lag bei 3,4 mm mit einer Standardabweichung von 1,5 mm sowie einer Spannweite von 1,1 mm bis 10,5 mm, sodass der vorliegende Unterschied weiterführend mithilfe des Mann-Whitney U Tests bei unabhängigen Stichproben statistisch ausgewertet wurde. Dabei ergab sich ein p -Wert von $p < 0,001$, sodass dieser Unterschied mit einem festgelegten Signifikanzniveau von $\alpha \leq 0,05$ statistisch signifikant war und in Zusammenhang mit den beiden anderen Studien die These unterstützt wird, dass ein erhöhter Durchmesser der zuführenden Arterie als Risikofaktor für eine Reperfusion nach der Therapie gilt.

Weitergehend wurde die Lokalisation der therapierten Malformationen beider Gruppen ausgewertet. Bei den meisten Patienten befanden sich die therapierten PAVM in den basalen Lungenlappen und wiesen dabei einen Anteil von 58,1 % an den insgesamt evaluierbaren Malformationen auf. Mit 9,9 % im rechten Mittellappen sowie 32 % in den beiden Oberlappen wiesen diese Teile der Lunge weniger therapierelevante Malformationen auf als die basalen Lungenlappen. Dies korreliert mit Ergebnissen aus der Literatur: Bei einer Studie mit 14 Patienten, welche 46 therapierelevante PAVM aufwiesen, wurde ein Anteil von 67 % der PAVM in den basalen Anteilen der Lunge ermittelt [80]. Bei zwei weiteren Studien mit 76 sowie 45 Patienten wurde ebenso von einem Anteil von 65 % bzw. 69 % der Malformationen in den unteren Lungenlappen berichtet [35,78]. Mithilfe des eindimensionalen Chi-Quadrat Tests konnte weiterführend gezeigt werden, dass ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Lungenlappen in Bezug auf die Anzahl der therapierelevanten Malformationen besteht ($p < 0,001$ bei $\alpha \leq 0,05$) und somit ebenfalls gezeigt wurde, dass therapierelevante PAVM gehäuft in den basalen Lungenlappen auftreten.

Weiterführend wurde eine Evaluation der reperfundierten Malformationen auf potenzielle Reperfusionursachen durchgeführt. Hierfür wurden die Aufnahmen, welche während der Re-Embolisation der reperfundierten Malformationen erstellt wurden, verwendet und bei Vorhandensein ebenfalls die Aufnahmen der initialen Embolisation. In der Literatur finden sich zu möglichen Reperfusionursachen bereits verschiedene Angaben. So gilt eine Rekanalisation als der häufigste Grund einer Reperfusion, was in der vorliegenden Studie bestätigt werden konnte [47,51,53,54,81]. Weiterführend kann es in selteneren Fällen zur Bildung von Kollateralen kommen, was zu einer erneuten Perfusion der Fistel führt [81]. Weiterführende Informationen, weshalb es bei einigen Patienten zu einer Rekanalisation des Embolisationsmaterials in der zuführenden Arterie kommt, sind hingegen nur wenige vorhanden. Eine Studie mit 155 Patienten, bei denen 415 therapierelevante PAVM mit Spiralen embolisiert wur-

den, beschrieb als häufigste Ursache einer Reperfusion eine Rekanalisation aufgrund von Spiralen, welche nicht dicht genug gepackt waren [47]. In den vorliegenden Untersuchungen wurde ebenfalls bei dem Großteil der rekanalisierten Malformationen eine unzureichende Packungsdichte der implantierten Spiralen als Reperfuptionsursache identifiziert. Insgesamt 52 der 64 rekanalisierten AV-Shunts konnten auf diese Ursache zurückgeführt werden, sodass die vorliegende Studie die Annahme unterstützt, dass eine Rekanalisation sehr häufig durch eine unzulängliche Packungsdichte der implantierten Spiralen verursacht wird.

Bei einer reperfundierte Malformation konnte eine aneurysmatische Dilatation an der Stelle, an der die Spiralen in der zuführenden Arterie platziert wurden, ungefähr zehn Jahre nach der Implantation festgestellt werden. In diesem Zusammenhang konnte ebenfalls eine Fixation der implantierten Spiralen in der Wand der zuführenden Arterie identifiziert werden. Eine Erweiterung an der Stelle des implantierten Embolisationsmaterial wurde ebenfalls bereits in einem Fallbericht beschrieben [22], was zeigt, dass es in Einzelfällen zu einer Dilatation des zuführenden Gefäßes an der Implantationstelle des Embolisationsmaterials kommen kann. Eine Reperfusion ist in diesen Fällen dadurch bedingt, dass das eingesetzte Material die zuführende Arterie nicht mehr vollständig ausfüllt und das Blut an dem Embolisationsmaterial vorbeiströmen kann, wobei dies jedoch augenscheinlich nicht verhindert werden kann.

Darüber hinaus konnten zwei reperfundierte Malformationen identifiziert werden, bei denen ablösbare Spiralen zur Okklusion der Shunts verwendet wurden. Diese werden üblicherweise zur Therapie zerebraler Aneurysmata eingesetzt und wurden bei zwei extern embolisierten Patienten zur Embolisation der therapielevanten PAVM implantiert. In einer durchgeführten MRA an der Universitätsklinik des Saarlandes konnte eine Perfusion dieser PAVM festgestellt werden, was in der anschließend durchgeführten Angiographie bestätigt werden konnte. Dabei wurde ebenfalls deutlich, dass sich die implantierten Spiralen zentral im Aneurysmasack befanden. Eine Zentralisation von ablösbaren Spiralen aufgrund einer fehlenden Verankerung in der Wand sowie anschließender Rekanalisation wurde bereits bei der Therapie von zerebralen Aneurysmata beschrieben [66,74]. Bei PAVM besteht darüber hinaus aufgrund ihrer Anatomie die Gefahr der Migration des Embolisationsmaterials in die systemische Zirkulation, sodass sich eine alleinige Embolisation des Aneurysmasacks nach unseren Untersuchungen zur suffizienten Okklusion nicht eignet. In einer von Mathevosian et al. durchgeführten Studie besteht dieses Risiko nicht, da zusätzlich eine umfangreiche Embolisation der zuführenden Arterie durchgeführt wurde, jedoch besteht hierbei die Gefahr, dass bei zu weitstreckiger Embolisation des zuführenden Gefäßes möglicherweise zu viel gesundes Lungengewebe ebenfalls embolisiert wird [39].

In einem Fall konnte ein Wachstum der zuführenden Arterie identifiziert werden. Die Patientin wurde im Alter von vier Jahren embolisiert, wobei der Durchmesser der zuführenden Arterie zu diesem Zeitpunkt 1,5 mm betrug. Bei der Detektion der Reperfusion sieben Jahre später wurde bei der Re-Embolisation ein Durchmesser von 2,1 mm ermittelt, sodass die Reperfusion aller Voraussicht nach aufgrund des Größenwachstums des Gefäßes bedingt war. Eine Studie, welche bei 37 pädiatrischen

Patienten ein Wachstum von PAVM mit einer medianen Zeit von 4,5 Jahren zwischen zwei CT-Bildern evaluierte, konnte ebenfalls ein Wachstum von PAVM bei Kindern feststellen [50]. Dieses Wachstum konnte sogar unter Berücksichtigung des normalen Lungenwachstums gezeigt werden, sodass eine Reperfusion aufgrund eines Wachstums von PAVM bei pädiatrischen Patienten auftreten kann.

Bei Evaluation der angiographischen Aufnahmen des rekanalisierten AVP 4 konnten hingegen keine weiterführenden Auffälligkeiten detektiert werden. Die Implantationsstelle der zuführenden Arterie wies keine Anomalien auf und der Shunt zeigte sich bei den ersten drei Nachkontrollen noch okkludiert. Bei vier Patienten mit insgesamt fünf rekanalisierten zuführenden Arterien konnte ebenfalls keine ersichtliche Ursache für die Reperfusion ermittelt werden. Die implantierten Spiralen wiesen eine hohe Packungsdichte auf und die zuführende Arterie wies im Bereich der eingesetzten Spiralen ebenfalls keine Veränderungen auf. Bei einer dieser Patienten besteht jedoch möglicherweise eine hohe fibrinolytische Aktivität der Lunge, welche zur Rekanalisation führte. Nach initialer Embolisation ex-domo wechselte die Patientin für weitere Nachkontrollen an die Universitätsklinik des Saarlandes, wo insgesamt drei Re-Embolisationen der Malformation erfolgten. Da bei diesen erneuten Therapien auf eine ausreichend hohe Packungsdichte geachtet sowie mehrere Spiralen implantiert wurden, kann als Ursache für die Reperfusionen eine große fibrinolytische Aktivität der Lunge diskutiert werden.

Bei Evaluation der Aufnahmen bei Re-Embolisation sind weiterführend noch Unterschiede bei den implantierten Spiralen beobachtet worden. Spiralen zur Embolisation sind mit unterschiedlichen Stärken erhältlich, wobei an der Universitätsklinik fast alle Malformationen, welche durch Spiralen embolisiert werden, mithilfe des Cook Nester® Embolization Coil okkludiert werden, welche mit einer Stärke von 0,035 Zoll erhältlich sind [13]. Bei Evaluation der Aufnahmen wurde bei zehn Patienten mit insgesamt 29 rekanalisierten AV-Shunts, welche ex-domo therapiert wurden, eine Embolisation mit Spiralen festgestellt, welche sich in der DSA mit einer geringeren Stärke als die von unserer Klinik verwendeten Coils darstellten. In diesem Zusammenhang wurde ein möglicher Bezug zwischen der Stärke der implantieren Coils sowie einer Reperfusion nach der Therapie diskutiert, da mit 29 der 64 rekanalisierten AV-Shunts 45,3 % eine optisch dünnere Dicke aufwiesen. Da ein Gefäß exemplarisch mit der Form eines Zylinders beschrieben werden kann, gilt für die Volumenberechnung $V = \pi r^2 h$. Diese Formel kann ebenfalls zur Berechnung des Volumens der Spiralen verwendet werden, da diese gleichfalls der Form eines Zylinders entsprechen. Da wie bereits ausgeführt eine hohe Packungsdichte innerhalb der zuführenden Arterie wichtig für eine dauerhafte suffiziente Okklusion ist, kann dies bei gleicher Anzahl an implantierten Spiralen verstärkt durch Spiralen mit einer großen Stärke erreicht werden. Gerade in Hinblick auf das Quadrieren des Radius bei der Volumenberechnung kann bspw. bei Spiralen mit einem Durchmesser von 0,018 Zoll und einer Länge von 14 cm (Spirale von Cook Medical, Produkt Nester® Embolization Microcoil) ein Volumen von 22,98 mm³ erzielt werden, wohingegen im Vergleich eine Spirale mit einem Durchmesser von 0,035 Zoll bei gleicher Länge und denselben Eigenschaften ein Volumen von 86,9 mm³ aufweist (Cook Nester® Embo-

lization Coil). Somit befindet sich bei Implantation mit einer dickeren Spirale bei gleicher Länge des Implantationsabschnittes deutlich mehr Embolisationsmaterial innerhalb des Gefäßes, wodurch in der Theorie bei Benutzung derselben Anzahl an Spiralen eine Reperfusion bei den dickeren Spiralen seltener auftreten dürfte. Um dies weiter zu untersuchen, wurde ein zweiseitiger Chi-Quadrat Test durchgeführt, welcher ein p -Wert von $p < 0,001$ ergab. Bei einem festgelegten Signifikanzniveau von $\alpha \leq 0,05$ ist dieses Ergebnis statistisch signifikant, was darauf hindeutet, dass Spiralen mit einer geringeren Stärke als 0,035 Zoll mit einer erhöhten Reperfuionsrate in Verbindung steht. Da jedoch die Stärke der extern implantierten Spiralen nur visuell abgeschätzt werden konnte, ist dieses Ergebnis jedoch kritisch zu betrachten.

Bei den elf Personen, welche einen Kollateralkreislauf in den Nachkontrollen aufwiesen, konnte bei zehn Personen die Bildung der Kollateralen aus den umgebenden Pulmonalarterien detektiert werden, welche erneut für eine Perfusion des Shunts verantwortlich waren. Bei einem Patienten bildeten sich hingegen multiple Zuflüsse aus den Interkostalarterien im Sinne von aortopulmonalen Kollateralen, sodass eine Perfusion der Malformationen aus der systemischen Zirkulation erfolgte. Eine Reperfusion durch pulmonalarterielle Kollateralen wird in der Literatur mehrfach beschrieben, wohingegen eine Reperfusion aufgrund einer systemarteriellen Perfusion einer therapierten Malformation deutlich seltener auftritt [41,81]. Die Ergebnisse aus dieser Studie korrelieren dementsprechend mit den Ergebnissen weiterer Studien. Darüber hinaus wurde bei den fünf Patienten, welche in-domo embolisiert wurden, die Reperfusion kurz nach der Therapie nachgewiesen: Bei zwei Patienten wurde der Kollateralkreislauf beim ersten Kontrolltermin drei Monate nach der Embolisation identifiziert. Bei weiteren drei Patienten wurden die Kollateralen beim zweiten Kontrolltermin 15 bzw. 16 Monate nach der initialen Therapie detektiert. Dies deutet darauf hin, dass die Kollateralen zum Zeitpunkt der Embolisation bereits vorhanden waren, sich jedoch erst nach der Therapie vollständig ausbildeten. Weitergehend trat in der vorliegenden Studie die Bildung von Kollateralen deutlich seltener auf als eine Rekanalisation von therapierten Malformationen. Insgesamt wurden 35 Personen mit 62 Malformationen detektiert, welche eine Rekanalisation nach Embolisation aufwiesen. Lediglich elf Patienten zeigten bei zwölf Malformationen eine Reperfusion aufgrund der Bildung eines Kollateralkreislaufes. Diese Ergebnisse stimmen mit den Erkenntnissen aus weiteren Studien überein: In einer Studie mit 23 Patienten wurde ebenfalls eine Rekanalisation von therapierten Malformationen als Hauptursache einer Reperfusion detektiert [81]. Eine größere Studie mit 155 Patienten bestätigt diese Ergebnisse ebenfalls [47].

Zur Detektion einer möglichen Reperfusion wurden in der vorliegenden Studie die Nachkontrollen mithilfe der MRA durchgeführt. Dabei wurde unter Zuhilfenahme zweier Kontrastmittelboli eine dynamische sowie eine hochauflösende MRA durchgeführt, wobei anhand des Kontrastmittelverhaltens das Vorliegen einer AVM untersucht werden konnte. Bei den meisten Patienten konnte durch diese Untersuchungen eine einfache Rekanalisation oder die Bildung eines Kollateralkreislaufes identifiziert werden. Manche Patienten dieser Studie hatten jedoch keine einfache Reperfusion von therapierten

Malformationen. So konnte beispielsweise in derselben Nachkontrolle eine Rekanalisation sowie die Entstehung eines neuen Shunts in direkter Nachbarschaft beobachtet werden. Des Weiteren wurde eine vermeintliche Reperfusion durch die Anflutung des Kontrastmittels in einer gemischten arteriellen und venösen Phase der MRA festgestellt. Bei weiterer Evaluation der Kontrastmitteldynamik konnte jedoch eine retrograde Füllung der abführenden Vene detektiert werden, sodass eine Reperfusion sicher ausgeschlossen werden konnte. Zusätzlich kann mithilfe der MRA durch das Kontrastmittelverhalten im zeitlichen Verlauf eine Perfusion einer abführenden Vene durch normales Lungengewebe detektiert und somit von einer Reperfusion abgegrenzt werden. Diese Informationen können nicht durch native oder nicht-dynamische CT-Untersuchungen gewonnen werden. Darüber hinaus können bei Vorliegen mehrerer AVM, von denen eine oder mehrere bereits therapiert wurden, diese nur erschwert in CT-Untersuchungen evaluiert werden, da eine Artefaktbildung der implantierten Coils eine Beurteilung der Aufnahmen erschwert [47]. Ebenfalls erfordert eine Diagnosestellung durch eine transthorakale Echokardiographie mithilfe einer isotonischen Kochsalzlösung, welche aktuell häufig durchgeführt wird, stets ein weiterführendes CT, um die Größe der detektierten AVM zu evaluieren und somit eine Therapieindikation festzustellen [10]. Mit der MRA kann bereits direkt nach der Detektion einer AVM der Durchmesser der zuführenden Arterie ermittelt werden und somit eine Therapieempfehlung bei einem Durchmesser von ≥ 3 mm gestellt werden [19]. Folglich stellt die kontrastmittelunterstützte MRA ein hervorragendes Untersuchungsinstrument zur weiteren Verlaufskontrolle nach Embolisation mit ausbleibender Strahlenbelastung dar [56].

5.2 Kritische Betrachtung der eigenen Untersuchung

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns lagen nicht alle Untersuchungsberichte der bereits stattgefundenen Embolisationen vor, da ein Teil der Patienten nach bereits extern erfolgter Behandlung zu weiteren Nachkontrollen an das Universitätsklinikum des Saarlandes wechselten, sodass nicht alle Parameter von jedem Patienten erhoben werden konnten. So konnte aufgrund des fehlenden Therapiedatums einiger Patienten das Alter bei Embolisation sowie der Zeitraum zwischen Therapie und erstmals detektierter Rekanalisation nur von einem Teil des Patientenkollektivs ermittelt werden. Des Weiteren konnte das implantierte Material sowie die Lokalisation der therapierten Malformationen der Patienten nicht vollständig evaluiert werden; ebenso waren nicht alle Therapiezentren der Patienten mit Rekanalisation bekannt.

Zusätzlich konnte festgestellt werden, dass nicht alle Patienten regelmäßig zu den Kontrollterminen drei Monate nach der Embolisation sowie ein Jahr und alle fünf Jahre nach der letzten Kontrolle erschienen sind. Aufgrund dessen ist eine exakte Ermittlung des Zeitraums zwischen Embolisation und detektierter Rekanalisation nicht möglich gewesen, jedoch geben die ermittelten Werte trotzdem Aufschluss darüber, dass eine Reperfusion auch lange Zeit nach der Embolisation noch auftreten kann.

Darüber hinaus könnte ein Teil der Ergebnisse durch die Daten der extern behandelten Patienten beeinflusst werden. Erstens hatten alle von ihnen mindestens eine reperfundierte PAVM, was bedeutet, dass die Reperfusionrate bei intern und extern behandelten Patienten höher ist als bei den nur intern

behandelten Patienten. Zweitens werden in unserer Klinik für die Embolisation überwiegend Spiralen mit einer Dicke von 0,035 Zoll verwendet, im Gegensatz zu vielen extern behandelten Patienten, bei denen häufig Spiralen mit einer geringeren Dicke embolisiert wurden. Da diese Patienten mindestens eine reperfundierte PAVM hatten, könnte dies zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen, d.h. der Einfluss von Spiralen mit einer geringeren Dicke auf eine spätere Reperfusion ist weniger stark als derzeit angenommen. Die Nachbeobachtungszeit, die Zeit zwischen Embolisation und erster beschriebener Reperfusion/Reembolisation und das Alter der Patienten konnten nicht für alle extern behandelten Patienten ermittelt werden, jedoch gibt es keine Verzerrung durch die externen Patienten, da diese Parameter nur von Patienten mit bekannten Daten analysiert wurden und nur zu einer geringeren Gesamtzahl der analysierten Fälle führten. Darüber hinaus konnten das Geschlecht der Patienten, die Größe und Anzahl der zuführenden Arterien und das Embolisationsmaterial der rekanalisierten Arterien für alle behandelten Patienten ermittelt werden, so dass es keine Auswirkungen der externen Behandlungsdaten auf die Gesamtanalyse gibt.

5.3 Ausblick

Wie in verschiedenen Studien bereits festgestellt und durch die vorliegende Studie bestätigt, stellt ein vergrößerter Durchmesser der zuführenden Arterie einen Risikofaktor einer Rekanalisation nach der Therapie dar. In diesem Zusammenhang wäre es von Interesse, ob bei diesen Gefäßen bereits bei Embolisation ein erhöhter Durchmesser vorliegt oder ob dieser erst nach der Embolisation zunimmt, so dass dies in einer prospektiv angelegten Studie evaluiert werden könnte. Weiterführend wurde in dieser Studie ein möglicher Zusammenhang zwischen Spiralen mit einer geringeren Stärke und einer häufigeren Reperfusion nach der Therapie diskutiert. Da an der Universitätsklinik des Saarlandes jedoch ausschließlich Spiralen mit einer der größten Stärken, welche auf dem Markt zur Verfügung stehen, implantiert werden und nur sehr wenige Informationen zu den Embolisationsobjekten der extern therapierten Patienten zur Verfügung standen und deren Stärke lediglich visuell abgeschätzt werden konnte, wäre eine weitere Arbeit mit Verwendung von Spiralen mit bekannter Stärke zur Verifizierung unserer Ergebnisse sinnvoll.

5.4 Schlussfolgerungen

Aufgrund eines langen Zeitraums zwischen Therapie und Reperfusion sind regelmäßige Kontrollen nach einer erfolgten Embolisation von großer Bedeutung, um eine mögliche Reperfusion rechtzeitig zu detektieren und durch eine frühzeitige Re-Embolisation schwerwiegende Komplikationen zu verhindern. Darüber hinaus hebt ein Anteil von 18 % der reperfundierten an den insgesamt embolisierten Malformationen ebenfalls die Bedeutung regelmäßiger Nachkontrollen hervor.

Weiterführend konnte eine Rekanalisation von Malformationen hauptsächlich auf eine unzureichende Packungsdichte der implantierten Spiralen zurückgeführt werden, sodass bei einer Okklusion von PAVM durch Spiralen auf eine ausreichend große Anzahl an Spiralen mit einer hohen Packungsdichte geachtet werden sollte. Weiterführend kann in Einzelfällen auch eine Rekanalisation von Plugs auftre-

ten. Es konnte jedoch keine Reperfusion von AV-Shunts, welche mithilfe einzelner AVP II oder aus einer Kombination des AVP II oder AVP 4 mit mindestens einer Spirale embolisiert wurden, identifiziert werden, weshalb sich diese Varianten als eine geeignete Option für eine suffiziente Okklusion von PAVM darstellen.

Des Weiteren wiesen die zuführenden Arterien der rekanalisierten Malformationen einen größeren Durchmesser auf als die Malformationen, welche in der Nachkontrolle nicht reperfundierten. Dieser Unterschied ist mit $p < 0,001$ ebenfalls statistisch signifikant, sodass dies zeigt, dass ein großer Durchmesser der zuführenden Arterie ein Risikofaktor für eine Reperfusion darstellt. Zusätzlich konnte eine Häufung von therapierelevanten AV-Malformationen in den basalen Anteilen der Lunge beobachtet werden. Nach unseren Ergebnissen eignet sich eine alleinige Verwendung von ablösbaren Spiralen für den Aneurysmasack zur dauerhaften Okklusion nicht, wobei darüber hinaus noch die Gefahr der Migration des Embolisationsmaterials in die systemische Zirkulation besteht. Weiterführend scheinen Spiralen mit einer geringeren Stärke als 0,035 Zoll an einer erhöhten Rekanalisationsrate nach Embolisation beteiligt zu sein, weshalb sich diese Spiralen ebenfalls nicht für eine dauerhafte Okklusion nach derzeitigem Kenntnisstand eignen.

Die kontrastmitteluntersützte dynamische und hochauflösende Magnetresonanztomographie hilft darüber hinaus bei der Beurteilung von embolisierten Malformationen hinsichtlich einer Reperfusion. So kann über die Kontrastmitteldynamik zwischen einer retrograden Füllung der abführenden Vene, einer Perfusion der dilatierten Vene über normales Lungengewebe sowie einer aufgetretenen Reperfusion unterschieden werden. Diese Informationen können ohne Strahlenbelastung und geringerer Artefaktbildung als im CT gewonnen werden, sodass der kontrastmittelgestützten MRA eine besondere Bedeutung für das Screening und die Verlaufskontrolle von reperfundierten Malformationen zukommt.

6 Literaturverzeichnis

1. Abdalla SA, Cymerman U, Rushlow D, Chen N, Stoeber GP, Lemire EG, Letarte M (2005) Novel mutations and polymorphisms in genes causing hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Hum Mutat* 25:320–321
2. Abdel Aal AK, Ibrahim RM, Moustafa AS, Hamed MF, Saddekni S (2016) Persistence of pulmonary arteriovenous malformations after successful embolotherapy with Amplatzer vascular plug: long-term results. *Diagn Interv Radiol* 22:358–364
3. Ahlhelm F, Lieb J, Schneider G, Müller U, Ulmer S (2013) Morbus Osler. *Radiol* 53:1084–1090
4. Alkhalid Y, Darji Z, Shenkar R, Clancy M, Dyamenahalli U, Awad IA, and the multidisciplinary faculty of the HHT Center of Excellence at University of Chicago Medicine (2023) Multidisciplinary coordinated care of hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler–Weber–Rendu disease). *Vasc Med* 28:153–165
5. Allen SW, Whitfield JM, Clarke DR, Sujansky E, Wiggins JW (1993) Pulmonary arteriovenous malformation in the newborn: A familial case. *Pediatr Cardiol* 14:58–61
6. Anderson E, Sharma L, Alsafi A, Shovlin CL (2022) Pulmonary arteriovenous malformations may be the only clinical criterion present in genetically confirmed hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Thorax* 77:628–630
7. Bachthaler M, Lenhart M, Paetzel C, Feuerbach S, Link J, Manke C (2004) Corrosion of tungsten coils after peripheral vascular embolization therapy: Influence on outcome and tungsten load. *Catheter Cardiovasc Interv* 62:380–384
8. Beck A, Dagan T, Matitiau A, Bruckheimer E (2006) Transcatheter closure of pulmonary arteriovenous malformations with Amplatzer devices. *Catheter Cardiovasc Interv* 67:932–937
9. Bideau A, Plauchu H, Brunet G, Robert J (1989) Epidemiological investigation of Rendu-Osler disease in France: its geographical distribution and prevalence. *Popul Engl Sel* 44:3–22
10. Bofarid S, Hosman AE, Mager JJ, Snijder RJ, Post MC (2021) Pulmonary Vascular Complications in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia and the Underlying Pathophysiology. *Int J Mol Sci* 22:3471
11. Circo S, Gossage JR (2014) Pulmonary vascular complications of hereditary haemorrhagic telangiectasia: *Curr Opin Pulm Med* 20:421–428
12. Clarke CP, Goh TH, Blackwood A, Venables AW (1976) Massive pulmonary arteriovenous fistula in the newborn. *Heart* 38:1092–1095
13. Cook® Medical Nester® Embolization Coil. URL: <https://www.cookmedical.com/products/b092bc19-aecd-40aa-8146-430712000368/>
14. Cottin V, Dupuis-Girod S, Lesca G, Cordier J-F (2007) Pulmonary Vascular Manifestations of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (Rendu-Osler Disease). *Respiration* 74:361–378

15. Cottin V, Chinet T, Lavolé A, Corre R, Marchand E, Reynaud-Gaubert M, Plauchu H, Cordier J-F (2007) Pulmonary Arteriovenous Malformations in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: A Series of 126 Patients. *Medicine (Baltimore)* 86:1–17
16. Di Guardo F, Lo Presti V, Costanzo G, Zambrotta E, Di Gregorio LM, Basile A, Palumbo M (2019) Pulmonary Arteriovenous Malformations (PAVMs) and Pregnancy: A Rare Case of Hemothorax and Review of the Literature. *Case Rep Obstet Gynecol* 2019:1–4
17. Dupuis-Girod S, Cottin V, Shovlin CL (2017) The Lung in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Respiration* 94:315–330
18. Etievant J, Si-Mohamed S, Vinurel N, Dupuis-Girod S, Decullier E, Gamondes D, Khouatra C, Cottin V, Revel D (2018) Pulmonary arteriovenous malformations in hereditary haemorrhagic telangiectasia: Correlations between computed tomography findings and cerebral complications. *Eur Radiol* 28:1338–1344
19. Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, Geisthoff UW, McDonald J, Proctor DD, Spears J, Brown DH, Buscarini E, Chesnutt MS, Cottin V, Ganguly A, Gossage JR, Guttmacher AE, Hyland RH, Kennedy SJ, Korzenik J, Mager JJ, Ozanne AP, Piccirillo JF, Picus D, Plauchu H, Porteous MEM, Pyeritz RE, Ross DA, Sabba C, Swanson K, Terry P, Wallace MC, Westermann CJJ, White RI, Young LH, Zarrabeitia R (2011) International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet* 48:73–87
20. Faughnan ME, Mager JJ, Hets SW, Palda VA, Lang-Robertson K, Buscarini E, Deslandres E, Kasthuri RS, Lausman A, Poetker D, Ratjen F, Chesnutt MS, Clancy M, Whitehead KJ, Al-Samkari H, Chakinala M, Conrad M, Cortes D, Crocione C, Darling J, De Gussem E, Derksen C, Dupuis-Girod S, Foy P, Geisthoff U, Gossage JR, Hammill A, Heimdal K, Henderson K, Iyer VN, Kjeldsen AD, Komiyama M, Korenblatt K, McDonald J, McMahon J, McWilliams J, Meek ME, Mei-Zahav M, Olitsky S, Palmer S, Pantalone R, Piccirillo JF, Plahn B, Porteous MEM, Post MC, Radovanovic I, Rochon PJ, Rodriguez-Lopez J, Sabba C, Serra M, Shovlin C, Sprecher D, White AJ, Winship I, Zarrabeitia R (2020) Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Ann Intern Med* 173:989–1001
21. Ference BA, Shannon TM, White RI, Zawin M, Burdge CM (1994) Life-Threatening Pulmonary Hemorrhage With Pulmonary Arteriovenous Malformations and Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Chest* 106:1387–1390
22. Fidelman N, Gordon RL, Bloom AI, LaBerge JM, Kerlan RK (2008) Reperfusion of Pulmonary Arteriovenous Malformations after Successful Embolotherapy with Vascular Plugs. *J Vasc Interv Radiol* 19:1246–1250
23. Geisthoff UW, Schneider G, Fischinger J, Plinkert PK (2002) Hereditäre hämorrhagische Teleangiectasie (Morbus Osler). *HNO* 50:114–128
24. Gupta S, Faughnan ME, Bayoumi AM (2009) Embolization for Pulmonary Arteriovenous Malformation in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Chest* 136:849–858
25. Haitjema T, Disch F, Overtoom TThC, Westermann CJJ, Lammers J-WJ (1995) Screening family members of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Med* 99:519–524

26. Hall RJ, Nelson WP, Blake HA, Geiger JP (1965) Massive Pulmonary Arteriovenous Fistula in the Newborn: A Correctable Form of „Cyanotic Heart Disease;“ An Additional Cause of Cyanosis with Left Axis Deviation. *Circulation* 31:762–767
27. Hart JL, Aldin Z, Braude P, Shovlin CL, Jackson J (2010) Embolization of pulmonary arteriovenous malformations using the Amplatzer vascular plug: successful treatment of 69 consecutive patients. *Eur Radiol* 20:2663–2670
28. Haubner F, Kühnel T (2018) Diagnostik und Therapie des M. Osler. *HNO* 66:405–414
29. Hetts SW, Shieh JT, Ohliger MA, Conrad MB (2021) Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: The Convergence of Genotype, Phenotype, and Imaging in Modern Diagnosis and Management of a Multisystem Disease. *Radiology* 300:17–30
30. Hsu CC-T, Kwan GN, Evans-Barns H, Van Driel ML (2018) Embolisation for pulmonary arteriovenous malformation. *Cochrane Database Syst Rev* 2018:
31. Kjeldsen AD, Vase P, Green A (1999) Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a population-based study of prevalence and mortality in Danish patients. *J Intern Med* 245:31–39
32. Krečak I, Gardijan B, Brkičić J, Grubišić-Čabo R, Gverić-Krečak V (2021) Cryptic brain abscess - do not forget hereditary hemorrhagic teleangiectasia! *Am J Hematol* 96:640–642
33. Lacombe P, Lagrange C, Beauchet A, El Hajjam M, Chinnet T, Pelage J-P (2009) Diffuse Pulmonary Arteriovenous Malformations in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Chest* 135:1031–1037
34. Lacombe P, Lacout A, Marcy P-Y, Binsse S, Sellier J, Bensalah M, Chinnet T, Bourgault-Villada I, Blivet S, Roume J, Lesur G, Blondel J-H, Fagnou C, Ozanne A, Chagnon S, El Hajjam M (2013) Diagnosis and treatment of pulmonary arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: An overview. *Diagn Interv Imaging* 94:835–848
35. Lee DW, White RI, Egglin TK, Pollak JS, Fayad PB, Wirth JA, Rosenblatt MM, Dickey KW, Burdge CM (1997) Embolotherapy of Large Pulmonary Arteriovenous Malformations: Long-Term Results. *Ann Thorac Surg* 64:930–940
36. Letourneau-Guillon L, Faughnan ME, Soulez G, Giroux M-F, Oliva VL, Boucher L-M, Dubois J, Prabhudesai V, Therasse E (2010) Embolization of Pulmonary Arteriovenous Malformations with Amplatzer Vascular Plugs: Safety and Midterm Effectiveness. *J Vasc Interv Radiol* 21:649–656
37. Lücke E, Schreiber J, Zencker M, Braun-Dullaues R, Herold J (2016) Morbus Osler: Mehr als nur Nasenbluten. *Internist* 57:610–615
38. Mager JJ, Overtom TTC, Blauw H, Lammers JWJ, Westermann CJJ (2004) Embolotherapy of Pulmonary Arteriovenous Malformations: Long-term Results in 112 Patients. *J Vasc Interv Radiol* 15:451–456
39. Mathevosian S, Sparks H, Cusumano L, Roberts D, Majumdar S, McWilliams J (2024) Embolization of De Novo Pulmonary Arteriovenous Malformations Using High-Volume Detachable Non-Fibered Coils: Propensity-Matched Comparison to Traditional Coils. *J Clin Med* 13:648

40. Meier NM, Foster ML, Battaile JT (2018) Hereditary hemorrhagic telangiectasia and pulmonary arteriovenous malformations: clinical aspects. *Cardiovasc Diagn Ther* 8:316–324
41. Milic A, Chan RP, Cohen JH, Faughnan ME (2005) Reperfusion of Pulmonary Arteriovenous Malformations after Embolotherapy. *J Vasc Interv Radiol* 16:1675–1683
42. Moussouttas M, Fayad P, Rosenblatt M, Hashimoto M, Pollak J, Henderson K, Ma TY-Z, White RI (2000) Pulmonary arteriovenous malformations: Cerebral ischemia and neurologic manifestations. *Neurology* 55:959–964
43. Müller MC, Weiler-Normann C, Meyer M, Schramm C, Buescher G (2024) Hirnabszess als Komplikation bei pulmonaler Manifestation einer HHT. *Inn Med* 65:71–75
44. Olitsky SE Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: Diagnosis and Management.
45. Pelage JP, Lagrange C, Chinet T, El Hajjam M, Roume J, Lacombe P (2007) Embolisation des malformations artérioveineuses pulmonaires localisées de l'adulte. *J Radiol* 88:367–376
46. Pick A, Deschamps C, Stanson AW (1999) Pulmonary Arteriovenous Fistula: Presentation, Diagnosis, and Treatment. *World J Surg* 23:1118–1122
47. Pollak JS, Saluja S, Thabet A, Henderson KJ, Denbow N, White RI (2006) Clinical and Anatomic Outcomes after Embolotherapy of Pulmonary Arteriovenous Malformations. *J Vasc Interv Radiol* 17:35–45
48. Post MC, Letteboer TGW, Mager JJ, Plokker TH, Kelder JC, Westermann CJJ (2005) A Pulmonary Right-to-Left Shunt in Patients With Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Is Associated With an Increased Prevalence of Migraine. *Chest* 128:2485–2489
49. Puvaneswary M (2002) Three-dimensional gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography of pulmonary arteriovenous malformation. *Australas Radiol* 46:189–193
50. Ratjen A, Au J, Carpenter S, John P, Ratjen F (2019) Growth of Pulmonary Arteriovenous Malformations in Pediatric Patients with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *J Pediatr* 208:279–281
51. Ratnani R, Sutphin PD, Koshti V, Park H, Chamarthy M, Battaile J, Kalva SP (2019) Retrospective Comparison of Pulmonary Arteriovenous Malformation Embolization with the Polytetrafluoroethylene-Covered Nitinol Microvascular Plug, AMPLATZER Plug, and Coils in Patients with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *J Vasc Interv Radiol* 30:1089–1097
52. Remy J, Remy-Jardin M, Wattinne L, Deffontaines C (1992) Pulmonary arteriovenous malformations: evaluation with CT of the chest before and after treatment. *Radiology* 182:809–816
53. Remy-Jardin M, Dumont P, Brillet P-Y, Dupuis P, Duhamel A, Remy J (2006) Pulmonary Arteriovenous Malformations Treated with Embolotherapy: Helical CT Evaluation of Long-term Effectiveness after 2–21-Year Follow-up. *Radiology* 239:576–585
54. Roberts DG, Sparks HD, Cusumano LR, Mathevossian S, Duckwiler GR, McWilliams JP (2021) Comparison of Feeding-Artery-Only versus Nidus-Plus-Feeding-Artery Embolization of Pulmonary Arteriovenous Malformations. *J Vasc Interv Radiol* 32:993–1001

55. Römer W, Burk M, Schneider W (2008) Hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie (Morbus Osler). *DMW - Dtsch Med Wochenschr* 117:669–675
56. Schneider G, Uder M, Koehler M, Kirchin MA, Massmann A, Buecker A, Geithoff U (2008) MR Angiography for Detection of Pulmonary Arteriovenous Malformations in Patients with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Am J Roentgenol* 190:892–901
57. Schneider G, Massmann A, Fries P, Frenzel F, Buecker A, Raczeck P (2021) Safety of Catheter Embolization of Pulmonary Arteriovenous Malformations—Evaluation of Possible Cerebrovascular Embolism after Catheter Embolization of Pulmonary Arteriovenous Malformations in Patients with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia/Osler Disease by Pre- and Post-Interventional DWI. *J Clin Med* 10:887
58. Schulte C, Geithoff U, Lux A, Kupka S, Zenner H-P, Blin N, Pfister M (2005) High frequency of ENG and ALK1/ACVRL1 mutations in German HHT patients. *Hum Mutat* 25:595–595
59. Schwitter J, Greminger P, Stingl B, Deuel W, Turina M, Siegenthaler W (2008) Hirnabszeß als Komplikation des Morbus Osler mit Lungenbeteiligung. *DMW - Dtsch Med Wochenschr* 116:1591–1596
60. Shah Idil A, Donaldson N (2018) The use of tungsten as a chronically implanted material. *J Neural Eng* 15:021006
61. Sharma P, Kochar P, Sharma S, Gupta N, Li S, Hooda K, Kumar Y (2017) A case of pulmonary arteriovenous malformation: role of interventional radiology in diagnosis and treatment. *Ann Transl Med* 5:345–345
62. Shimohira M, Kawai T, Hashizume T, Ohta K, Nakagawa M, Ozawa Y, Sakurai K, Shibamoto Y (2015) Reperfusion Rates of Pulmonary Arteriovenous Malformations after Coil Embolization: Evaluation with Time-Resolved MR Angiography or Pulmonary Angiography. *J Vasc Interv Radiol* 26:856-864.e1
63. Shioya T, Sano M-A, Kagaya M, Ito N, Watanabe A, Sato K, Ito T, Sasaki M, Hashimoto M, Miura M (1998) Transcatheter embolization of pulmonary arteriovenous malformations in Rendu-Osler-Weber disease. *Respirology* 3:277–280
64. Shovlin CL, Letarte M (1999) Rare diseases bullet 4: Hereditary haemorrhagic telangiectasia and pulmonary arteriovenous malformations: issues in clinical management and review of pathogenic mechanisms. *Thorax* 54:714–729
65. Shovlin CL, Jackson JE, Bamford KB, Jenkins IH, Benjamin AR, Ramadan H, Kulinskaya E (2008) Primary determinants of ischaemic stroke/brain abscess risks are independent of severity of pulmonary arteriovenous malformations in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Thorax* 63:259–266
66. Slob MJ, Sluzewski M, Van Rooij WJ (2005) The relation between packing and reopening in coiled intracranial aneurysms: a prospective study. *Neuroradiology* 47:942–945
67. Tabakow P, Jarmundowicz W, Czapiga B, Czapiga E (2005) Brain abscess as the first clinical manifestation of multiple pulmonary arteriovenous malformations in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber disease). *Folia Neuropathol* 43:41–44

68. Tapping CR, Ettles DF, Robinson GJ (2011) Long-Term Follow-Up of Treatment of Pulmonary Arteriovenous Malformations with AMPLATZER Vascular Plug and AMPLATZER Vascular Plug II Devices. *J Vasc Interv Radiol* 22:1740–1746
69. Tau N, Atar E, Mei-Zahav M, Bachar GN, Dagan T, Birk E, Bruckheimer E (2016) Amplatzer Vascular Plugs Versus Coils for Embolization of Pulmonary Arteriovenous Malformations in Patients with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Cardiovasc Intervent Radiol* 39:1110–1114
70. Taylor BG, Cockerill EM, Manfredi F, Klatte EC (1978) Therapeutic embolization of the pulmonary artery in pulmonary arteriovenous fistula. *Am J Med* 64:360–365
71. Themistocleous M, Giakoumettis D, Mitsios A, Anagnostopoulos C, Kalyvas A, Koutsarnakis C (2016) Hereditary hemorrhagic telangiectasia patient presenting with brain abscess due to silent pulmonary arteriovenous malformation. *Pan Afr Med J* 25:
72. Trerotola SO, Pyeritz RE (2010) Does Use of Coils in Addition to Amplatzer Vascular Plugs Prevent Recanalization? *Am J Roentgenol* 195:766–771
73. Viteri-Noël A, González-García A, Patier JL, Fabregate M, Bara-Ledesma N, López-Rodríguez M, Gómez Del Olmo V, Manzano L (2022) Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: Genetics, Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *J Clin Med* 11:5245
74. Wakhloo AK, Gounis MJ, Sandhu JS, Akkawi N, Schenck AE, Linfante I (2007) Complex-Shaped Platinum Coils for Brain Aneurysms: Higher Packing Density, Improved Biomechanical Stability, and Midterm Angiographic Outcome. *Am J Neuroradiol* 28:1395–1400
75. Wang W, Li H, Tam MD, Zhou D, Wang DX, Spain J (2012) The Amplatzer Vascular Plug: A Review of the Device and its Clinical Applications. *Cardiovasc Intervent Radiol* 35:725–740
76. Weber M-A, Ahlhelm F, Essig M, Reith W, Stieltjes B (2007) Therapieoptionen bei arteriovenösen Malformationen. *Radiol* 47:893–899
77. Weill A, Ducros V, Cognard C, Piotin M, Moret J (1998) “Corrosion” of Tungsten Spirals. A Disturbing Finding. *Interv Neuroradiol* 4:337–340
78. White RI, Lynch-Nyhan A, Terry P, Buescher PC, Farmlett EJ, Charnas L, Shuman K, Kim W, Kinnison M, Mitchell SE (1988) Pulmonary arteriovenous malformations: techniques and long-term outcome of embolotherapy. *Radiology* 169:663–669
79. White RI (2007) Pulmonary Arteriovenous Malformations: How Do I Embolize? *Tech Vasc Interv Radiol* 10:283–290
80. Wingen M, Günther RW (2001) Transkatheterembolisation pulmonaler arterio-venöser Fisteln. *RöFo - Fortschritte Auf Dem Geb Röntgenstrahlen Bildgeb Verfahr* 173:606–611
81. Woodward CS, Pyeritz RE, Chittams JL, Trerotola SO (2013) Treated Pulmonary Arteriovenous Malformations: Patterns of Persistence and Associated Retreatment Success. *Radiology* 269:919–926
82. Young S, Rostambeigi N, Golzarian J (2021) The Common but Complicated Tool: Review of Embolic Materials for the Interventional Radiologist. *Semin Interv Radiol* 38:535–541

83. Zaidi SMH, Bashar M, Choudhry MS, Memon SF, Memon SA (2023) Brain Abscess as a Complication of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: A Case Report. Cureus

7 Publikation / Präsentationen / Danksagung

7.1 Publikation

Aus der Arbeit ist eine Publikation im Journal of Clinical Medicine hervorgegangen, welche am 20.12.2024 erschien:

Gulich, B.; Buecker, A.; Schneider, G. Reperfusion of Pulmonary Arteriovenous Malformations Treated by Catheter Embolization. *J. Clin. Med.* **2024**, *13*, 7812. <https://doi.org/10.3390/jcm13247812>

7.2 Präsentationen

Die Studienergebnisse wurden im Jahr 2023 auf dem Annual Meeting der Radiological Society of North America in Chicago (ausgewählt aus über 11.000 eingereichten Beiträgen) präsentiert. Weiterführend erfolgte eine Präsentation auf der 15. HHT International Scientific Conference von CureHHT in Mandelieu-la-Napoule im Jahr 2024 sowie ein Vortrag auf der jährlichen Tagung der M. Osler Selbsthilfegruppe e.V. in Bremen.

7.3 Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Dr. Schneider für die gute und vertrauensvolle Zusammenarbeit bedanken. Die durchgängige fachkundige und unkomplizierte Hilfe während des gesamten Projektes ermöglichte ein reibungsloses Durchführen dieser Promotionsarbeit.

Bei Prof. Dr. Buecker möchte ich mich für die Vergabe des Themas bedanken.

Frau Diane Wagner-Jochem danke ich für eine stets unkomplizierte und zeitnahe Unterstützung bei der Datenerhebung.

Frau Gudrun Wagenpfeil danke ich für die Hilfestellung bei der Anwendung des Programmes SPSS.

Darüber hinaus gilt ein großer Dank meiner Familie. Ohne die fortwährende Unterstützung während des gesamten Projektes wäre die Umsetzung dieser Promotionsarbeit nicht möglich gewesen. Weiterführend möchte ich mich bei Larissa und Nicolas für ihre Unterstützung während der Promotionsarbeit bedanken.

8 Lebenslauf

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

9 Anhang

9.1 Patienten mit Rekanalisation

Tabelle 2: Übersicht über die Patienten mit Rekanalisation

Patienten - Nr. (Rekanalisation)	Alter bei Embolisation in Jahren	Alter bei Re- Embolisation in Jahren	Geschlecht	Anzahl der embolisierten Malformationen	Anzahl der embolisierten zuführenden Arterien	Anzahl der rekanalisierten Malformationen	Anzahl der rekanalisierten zuführenden Arterien	Rekanalisations- zeitraum in Monaten	Durchmesser der rekanalisierten zuführenden Arterie(n) in mm	Ort der initialen Behandlung	Rekanalisierte Embolisationsobjekte
1	34	47	w	1	1	1	1	152	3,54	UKS	Cook Nester® Embolization Coil
2	34	40	w	3	3	1	1	60	2,75	UKS	Cook Nester® Embolization Coil
3	25	28	w	1	3	1	2	20	2,9; 3,7	UKS	Cook Nester® Embolization Coil
4	44	57	w	1	1	1	1	157	3,2	UKS	Cook Nester® Embolization Coil
5	4	11	w	1	1	1	1	79	2,07	UKS	Boston Scientific Figure 8-18 Fibred Platinum Coils
6	59	65	w	2	4	2	2	70	2,05; 2,93	UKS	Cook Nester® Embolization Coil, AVP 4
7	25	34	w	2	2	2	2	3, 105	3,2; 1,8	UKS	Cook Nester® Embolization Coil
8	61	65	w	2	2	1	1	39	2,5	UKS	unbekannt
9	42, 45	53, 53	w	12	17	3	3	131, 128, 96	3,1; 4,1; 2,9	Essen	unbekannt
10	46	47	w	3	3	2	2	10	2,4; 2,5	UKS	unbekannt
11	unbekannt	51	w	2	3	1	2	unbekannt	3,1; 5,3	UKS	Wolfram
12	49	54	w	5	5	4	4	60	4,9; 3,2; 3,5; 3,1	Regensburg	unbekannt
13	unbekannt	43	w	2	2	2	2	unbekannt	3,8; 6,36	unbekannt	unbekannt
14	unbekannt	32	w	2	2	1	1	unbekannt	2,97	unbekannt	unbekannt
15	unbekannt	43	w	1	1	1	1	unbekannt	5,2	unbekannt	unbekannt
16	unbekannt	53	w	1	1	1	1	unbekannt	2,71	unbekannt	unbekannt
17	unbekannt	47	w	8	8	3	3	unbekannt	6,1; 5,02; 3,0	Aachen, Essen	unbekannt
18	51	55, 56, 63	w	1	3	1	2	36, 9, 87	6,4; 6,4	Frankfurt	unbekannt
19	35	35	w	2	2	1	1	6	4,5	London	unbekannt
20	unbekannt	52	w	5	6	1	1	unbekannt	5,1	Lille	Ferromagnetische Spiralen
21	56	70	w	5	6	4	5	168	3,4; 3,0; 4,7; 4,0; 2,3	Wiesbaden	Titan
22	unbekannt	67	w	2	2	1	1	unbekannt	10,89	unbekannt	unbekannt
23	39	42	m	6	6	1	1	30	2,6	UKS	Cook Nester® Embolization Coil
24	35	44	m	2	2	1	1	107	1,6	UKS	Cook Nester® Embolization Coil
25	67	72	m	3	3	2	2	58	3,04; 3,2	UKS	Cook Nester® Embolization Coil
26	60	65	m	3	4	2	2	62	3,5; 3,7	UKS	Cook Nester® Embolization Coil
27	47	48	m	4	6	1	1	6	5,4	UKS	Cook Nester® Embolization Coil
28	27	33	m	1	3	1	1	68	4,1	UKS	Cook Nester® Embolization Coil
29	unbekannt	48, 52	m	12	15	10	10	unbekannt	6,18; 7,47; 6,2; 3,8; 8,0; 11,7; 4,44; 2,8; 2,6; 2,8	Düsseldorf, Köln, Essen	unbekannt
30	unbekannt	46	m	1	1	1	1	unbekannt	8,06	unbekannt	unbekannt
31	unbekannt	32	m	1	1	1	1	unbekannt	4,3	unbekannt	unbekannt
32	unbekannt	49	m	5	5	1	1	unbekannt	7,15	unbekannt	unbekannt
33	unbekannt	77	m	3	3	3	3	unbekannt	6,23; 3,69; 11,84	unbekannt	unbekannt
34	7	entfällt (keine DSA)	w	3	3	1	1	25	entfällt (keine DSA)	UKS	unbekannt
35	71	entfällt (keine DSA)	w	2	2	1	1	128	entfällt (keine DSA)	UKS	unbekannt

9.2 Patienten mit Kollateralenbildung

Tabelle 3: Übersicht über die Patienten mit Kollateralenbildung

Patienten - Nr: (Kollateralkreislauf)	Alter bei Embolisation in Jahren	Geschlecht	Anzahl der embolisierten Malformationen	Anzahl der embolisierten zuführenden Arterien	Anzahl der PAVM mit Reperfusion durch Kollateralen	Reperfu- sions- zeitraum in Monaten	Ort der initialen Behandlung
6	59	w	2	4	2	15	UKS
9	45	w	12	17	1	unbekannt	unbekannt
29	unbekannt	m	12	15	1	unbekannt	unbekannt
36	16	m	5	6	1	15	UKS
37	18	w	1	4	1	3	UKS
38	21	m	8	8	1	3	UKS
39	24	m	4	4	1	0 (1 Tag)	UKS
40	unbekannt	w	4	4	1	unbekannt	unbekannt
41	unbekannt	m	2	nicht bestimmbar	1	unbekannt	unbekannt
42	30	w	2	2	1	16	UKS
43	unbekannt	m	4	4	1	unbekannt	unbekannt

9.3 Patienten ohne Reperfusion

Tabelle 4: Übersicht über die Patienten ohne Reperfusion

Patienten - Nr. (Vergleichsgruppe)	Alter bei Embolisation in Jahren	Geschlecht	Anzahl der embolisierten Malformationen	Anzahl der embolisierten zuführenden Arterien	Durchmesser der zuführenden Arterie in mm
44	51	w	4	4	5,1; 6,0; 3,57; 2,6
45	16	m	7	8	2,0; 2,8; 2,5; 5,9; 3,56; 3,5; 2,2; 2,1
46	16	m	1	3	6,2; 3,9; 2,6
47	9	w	2	2	2,1; 3,1
48	48	m	2	2	2,6; 3,0
49	38	w	6	7	3,1; 3,8; 2,6; 2,5; 3,1; 2,7; 3,5
50	50	m	1	1	3,8
51	15	m	1	3	2,4; 2,1; 5,35
52	24	m	2	2	3,5; 3,5
53	30	m	1	1	2,86
54	27	w	1	1	2,7
55	29	m	1	2	4,75; 2,52
56	40	w	2	2	6,0; 6,0
57	54	w	10	10	4,7; 2,5; 1,8; 1,92; 4,2; 3,6; 2,3; 5,3; 4,7; 1,2
58	51	w	1	1	4,92
59	49	w	1	1	2,39
60	48, 55	w	3	4	2,5; 4,3; 2,0; 4,3
61	51	w	1	1	3
62	29, 34	w	2	2	2,0; 3,9
63	38	w	2	7	3,6; 1,6; 3,8; 6,0; 6,84; 3,0; 1 nicht bestimmbar
64	46	w	1	1	7,68
65	27	w	6	6	2,79; 3,4; 4,8; 3,54; 2,91; 6,14
66	19	m	1	1	4,07
67	27	m	1	2	5,71; 3,21
68	60	w	1	1	3,21
69	50	m	1	1	4,27
70	59	w	1	2	3,31; 2,92
71	16	m	1	1	1,85
72	28	m	1	1	3,2
73	52	w	4	5	5,0; 3,0; 3,18; 2,95; 3,44
74	37, 38, 41	w	16	16	2,79; 3,0; 3,24; 2,93; 3,07; 1,79; 2,8; 4,63; 2,94; 4,44; 2,59; 2,8; 2,96; 2,17; 2,17; 2,83
75	42	m	1	1	5,27
76	28, 40	m	4	4	4,12; 2,87; 3,38, 1 nicht bestimmbar
77	29	w	5	5	3,5; 2,37; 1,82; 2,06; 2,0
78	48	w	5	5	3,31; 6,11; 1,7; 3,92; 3,16
79	64	w	17	17	9,61; 2,7; 1,34; 2,31; 3,04; 3,92; 3,95; 1,87; 5,3; 2,93; 2,9; 2,87; 3,39; 2,45; 3,27; 2,79; 3,5
80	70	w	4	4	5,83; 2,46; 3,56; 3,7
81	62	w	3	3	4,55; 5,66; 10,5
82	38	w	2	3	2,6; 2,05; 2,4

Patienten - Nr. (Vergleichsgruppe)	Alter bei Embolisation in Jahren	Geschlecht	Anzahl der embolisierten Malformationen	Anzahl der embolisierten zuführenden Arterien	Durchmesser der zuführenden Arterie in mm
83	70	m	1	2	6,88; 2
84	36	w	1	1	3,26
85	40	w	3	3	4,2; 2,4; 2,32
86	70	m	1	2	5,16; 6,52
87	34	m	2	2	3,4; 2,8
88	35	m	2	2	6,1; 6,41
89	52	w	1	2	4,4; 4,21
90	50	w	1	1	2,9
91	34	w	2	3	5,48; 5,52; 4,23
92	61	w	2	2	3,13; 1 nicht bestimmbar
93	55	w	3	3	8,99; 2,91; 4,05
94	32	w	1	1	5,05
95	30, 30	w	9	11	3,49; 2,99; 2,3; 2,42; 1,38; 2,03 1,91; 3,37; 1,36; 1,45; 1,1
96	57	w	1	1	1,92
97	28, 28	w	19	20	2,12; 1,69; 3,1; 3,5; 2,88; 1,7; 2,5; 3,94; 3,8; 3,0; 2,7; 2,65; 3,24; 2,9; 2,13; 2,0; 2,6; 1,74; 2 nicht bestimmbar
98	58	w	1	1	3,07
99	53	m	1	1	1,63
100	22	w	3	3	2,7; 5,44; 2,68
101	15	w	3	3	2,89; 2,77; 2,08
102	50	w	3	3	1,71; 2,35; 1,82
103	52	w	1	1	4,5
104	57	w	9	9	3,14; 2,3; 3,1; 2,53; 2,89; 3,68; 2,17; 2,52; 2,88
105	72	w	1	1	7,3
106	71	w	8	8	7,48; 3,84; 4,43; 3,28; 1,8; 3,25; 2,56; 2,95
107	73	w	6	6	4,3; 7,67; 2,39; 2,0; 3,1; 3,06
108	31	w	1	1	2,78
109	63	w	4	4	3,03; 2,59; 2,9; 2,46
110	50, 50	w	3	3	3,83; 3,1; 1,51
111	67	w	5	5	3,9; 2,5; 7,0; 2,83; 3,4
112	67	m	1	2	5,85; 2,4
113	77	w	1	1	3,8
114	48	w	1	1	9,5
115	43	w	1	1	2,91
116	63, 65	w	6	6	2,0; 1,5; 2,15; 2,47; 2,09; 1 nicht bestimmbar
117	42, 43	m	17	17	2,8; 3,1; 3,3; 1,8; 2,6; 3,3; 3,3; 1,44; 2,0; 3,49; 3,06; 2,5; 2,6; 2,6; 2,29; 2,38; 2,7
118	8, 9	w	3	6	3,89; 2,1; 1,71; 4,62; 2,14; 1,9