

AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG
PROF. DR. RENÉ MÜLLER-WILLE
AUS DEM FACH RADIOLOGIE

Angiographische und klinische Ergebnisse der interventionellen Therapie von
peripheren arteriovenösen Gefäßmalformationen unter Verwendung des
Flüssigembolisates Ethylen-Vinylalkohol-Kopolymer

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Julia Katharina Müller

2022

AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG
PROF. DR. RENÉ MÜLLER-WILLE
AUS DEM FACH RADIOLOGIE

Angiographische und klinische Ergebnisse der interventionellen Therapie von
peripheren arteriovenösen Gefäßmalformationen unter Verwendung des
Flüssigembolisates Ethylen-Vinylalkohol-Kopolymer

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Julia Katharina Müller

2022

Dekan:

Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. René Müller-Wille

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Karin Pfister

Tag der mündlichen Prüfung:

12.07.2022

Inhaltsverzeichnis

1.	Zusammenfassung.....	5
1.1.	Abstract (Deutsche Version).....	5
1.2.	Abstract (Englische Version).....	7
2.	Einleitung.....	9
2.1.	Definition der Gefäßanomalien (ISSVA-Klassifikation).....	9
2.2.	Definition der peripheren arteriovenösen Gefäßmalformation (AVM).....	12
2.3.	Klinisches Erscheinungsbild und Verlauf der AVM.....	14
2.4.	Bildgebende Diagnostik der AVM.....	16
2.4.1.	Sonographie.....	16
2.4.2.	Magnetresonanztomographie.....	17
2.4.3.	Angiographie.....	20
2.4.4.	Röntgen und Computertomographie.....	22
2.5.	Therapie der AVM.....	23
2.5.1.	Konservativ.....	23
2.5.2.	Medikamentös.....	23
2.5.3.	Operative Resektion.....	24
2.5.4.	Embolisationsverfahren.....	25
3.	Fragestellung.....	31
4.	Material und Methoden.....	32
4.1.	Ethikvotum.....	32
4.2.	Patientenkollektiv.....	32
4.2.1.	Einschlusskriterien.....	32
4.2.2.	Ausschlusskriterien.....	33
4.2.3.	Geschlechterverteilung.....	33
4.2.4.	Altersverteilungen.....	34

4.2.5. Verteilung nach Herkunftsländern.....	35
4.2.6. Verteilung nach Malformationsarten.....	36
4.2.7. Verteilung nach Lokalisationsorten.....	36
4.2.8. Klassifikationsverteilungen.....	38
4.2.9. Symptome des Patientenkollektivs.....	39
4.3. Durchführung der Intervention.....	41
4.4. Analyse des angiographischen Embolisierungsergebnisses (Technischer Erfolg).....	42
4.5. Analyse des klinischen Ergebnisses (Klinischer Erfolg).....	43
4.6. Analyse der Komplikationen nach Embolisierung mit EVOH.....	44
5. Ergebnisse.....	45
5.1. Technischer Erfolg der Embolisierung.....	45
5.2. Klinischer Erfolg der Embolisierung.....	49
5.3. Technischer und klinischer Erfolg nach Körperregionen.....	50
5.4. Vergleich von technischer Okklusionsrate und klinischem Erfolg.....	63
5.5. Komplikationen nach Embolisierung mit EVOH.....	65
5.6. Chirurgische Nachresektion.....	66
6. Diskussion.....	67
7. Conclusio.....	73
8. Abkürzungsverzeichnis.....	74
9. Abbildungsverzeichnis.....	76
10. Tabellenverzeichnis.....	78
11. Literaturverzeichnis.....	80
12. Danksagung.....	90
13. Lebenslauf.....	91
14. Eidesstattliche Erklärung.....	93

1. Zusammenfassung

1.1. Abstract

Ziel

Evaluation der angiographischen und klinischen Ergebnisse der interventionellen Therapie von Patienten mit peripheren arteriovenösen Gefäßmalformationen unter Verwendung des Flüssigembolisates Ethylen-Vinylalkohol-Kopolymer (EVOH).

Material und Methoden

Zwischen Oktober 2011 und April 2017 wurden an der Universitätsklinik Regensburg 106 Patienten (40 Männer, 66 Frauen; Durchschnittsalter 31 Jahre) mit komplexen peripheren arteriovenösen Gefäßmalformationen mittels EVOH interventionell behandelt. Die Gefäßmalformationen befanden sich am Kopf/Hals (19/106; 17,9 %), an der Oberen Extremität (31/106; 29,2 %), an der Unteren Extremität (42/106; 39,6 %) und an Anderen Lokalisationen (Thorax, Abdomen, Becken) (16/106; 15,1 %). Retrospektiv wurden die angiographisch ermittelte Okklusionsrate und der klinische Erfolg der Therapie bestimmt.

Ergebnisse

Bei insgesamt 234 Interventionen mit EVOH (2,2 Sitzungen im Durchschnitt pro Patient) kamen die Präparate Onyx (Onyx 18, 20, 34) und Squid (Squid 12, 18) zur Anwendung. Durchschnittlich wurden 11,5 ml EVOH pro Session verwendet. Im Durchschnitt betrug die angiographische Okklusion nach der Behandlung 71 % (10 % - 100 %). Bei 16 (16/106; 15,1 %) Patienten fehlt das Follow-up zur Einschätzung des klinischen Erfolgs.

Bei 33 (33/90; 36,7 %) Patienten konnte klinisch eine vollständige Beschwerdefreiheit erzielt werden. 41 (41/90; 45,6 %) Patienten gaben eine Verbesserung der Beschwerdesymptomatik an. Bei 14 (14/90; 15,6 %) Patienten trat keine Verbesserung der Symptomatik ein. Bei den restlichen zwei (2/90; 2,2 %) Fällen kam es nach der Therapie zu einer Verschlechterung der Symptomatik. Die Rate an interventionsassoziierten Komplikationen betrug 11,3 % (12/106).

Schlussfolgerung

EVOH ist ein effektives Embolisat in der Behandlung peripherer arteriovenöser Malformationen. Bei mehr als der Hälfte der Patienten kam es zu einer Reduktion der Beschwerdesymptomatik. Die Komplikationsrate und die Rate postinterventioneller Verschlechterungen sind gering.

1.2. Abstract

Purpose

Evaluation of the angiographic and clinical results of interventional therapy of patients with peripheral arteriovenous vascular malformations using the liquid embolizate ethylene-vinyl-alcohol-copolymer (EVOH).

Material and methods

Between October 2011 and April 2017, 106 patients (40 men, 66 women; average age 31 years) with complex peripheral arteriovenous vascular malformations were treated using EVOH at the University Hospital Regensburg. The vascular malformations were located on the head/neck (19/106; 17.9%), on the upper extremity (31/106; 29.2%), on the lower extremity (42/106; 39.6%) and on other locations (thorax, abdomen, pelvis) (16/106; 15.1%). The angiographically determined occlusion rate and the clinical success of the therapy were determined retrospectively.

Results

In a total of 234 interventions with EVOH (2.2 sessions on average per patient), the EVOH preparations Onyx (Onyx 18, 20, 34) and Squid (Squid 12, 18) were used. On average, 11.5 ml of EVOH was used per session. On average, the angiographic occlusion after the treatment was 71% (10% - 100%). In 16 (16/106; 15.1%) patients there was no follow-up to assess clinical success. Clinically complete healing was achieved in 33 (33/90; 36.7%) patients. 41 (41/90; 45.6%) patients reported an improvement in their symptoms. There was no improvement in symptoms in 14 (14/90; 15.6%) patients. The remaining two (2/90; 2.2%) cases deteriorated after therapy. The rate of intervention related complications was 11.3% (12/106).

Conclusion

EVOH is an effective embolic agent in the treatment of peripheral arteriovenous malformations. More than half of the patients experienced a reduction in symptoms. The complication rate and the rate of post-interventional deterioration are low.

2. Einleitung

2.1. Definition der Gefäßanomalien (ISSVA-Klassifikation)

Gefäßanomalien werden nach der ISSVA-Klassifikation eingeteilt und sind Erkrankungen der Gefäße, die das Spektrum der vaskulären Tumoren, als auch den Bereich der vaskulären Malformationen umfassen [1-6].

Die spezifische histologische Klassifikation von vaskulären Anomalien durch Mulliken und Glowacki wurde bereits 1982 veröffentlicht. Die Klassifikationssysteme auf diesem Themengebiet wurden stetig weiterentwickelt und durch die International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA) modifiziert [1, 3, 7, 8]. Gefäßtumoren werden nach ISSVA in gutartige, lokal aggressiv wachsende oder Borderline, sowie maligne Gefäßtumoren unterteilt [1, 3, 7].

Das infantile Hämangiom bildet in ca. 90 % der Fälle den Hauptteil der Gefäßtumoren [1]. Während Gefäßtumoren mit einer endothelialen Proliferation die Eigenschaft besitzen, sich in den ersten Monaten nach der Geburt rasch zu entwickeln und sich aber häufig komplett bis zum 6. Lebensjahr zurückbilden, stehen die vaskulären Malformationen dazu im kompletten Gegensatz [1, 9, 10]. Unter ihnen versteht man angeborene Gefäßläsionen, die bereits bei Geburt vorhanden sind und sowohl asymptomatisch als auch mit ausgeprägten Symptomen einhergehen können. Eine spontane Regression ist nicht zu erwarten [1, 3, 9, 11-13]. In einen längeren Ruhemodus versetzt, kann die vaskuläre Malformation unter bestimmten Faktoren, wie hormoneller Umstellung während der Pubertät oder Schwangerschaft, Traumata oder Stimulation der Wachstumsfaktoren, mehr oder weniger stark an Größe zunehmen [1, 4, 7, 10, 12-15]. Aus histologischer Sicht haben Gefäßmalformationen einen normalen Endothelzellzyklus, besitzen allerdings kein endotheliales Wachstum und zeigen auch keine spontane Regression. Der Grund liegt in einer pathologischen, dysplastischen Gefäßentwicklung. Klassischerweise wachsen sie proportional zum Patientenalter [3, 10, 11, 13]. Auftreten können sie prinzipiell ubiquitär an jeder Körperstelle [3, 4, 12, 16].

Sowohl im Kopf/Hals Bereich - eine intrakranielle AVM ist häufiger als eine extrakranielle - als auch an den Extremitäten, am Rumpf und abdominell sind sie vorzufinden [9, 12, 13]. Die Prävalenz der vaskulären Malformation in der Bevölkerung liegt bei ca. 1,5 % [10, 12].

Eine makroskopische Sichtweise ergibt, je nach der vorherrschenden vaskulären Komponente, eine Differenzierung in eine venöse (VM), lymphatische (LM), kapilläre (KM) oder arteriovenöse Malformation (AVM). Die einzelnen Varianten können eigenständig für sich oder in Kombination auftreten [1, 3, 6, 9, 12, 13]. Rein prozentual betrachtet, bilden mit 72 % die venösen Malformationen die größte Gruppe, gefolgt von den lymphatischen und kapillären mit jeweils 10 %. Die arteriovenöse Malformation wird in der Literatur mit 8 % angegeben [6].

Neue Erkenntnisse, basierend auf der Genetik der Läsionen, sowie das detailliertere Verhalten des Erkrankungsbildes waren essentiell für das Verständnis der Erkrankung und deren Therapie [7].

Differenziert nach ihrer Hämodynamik, sind Gefäßmalformationen in low-flow-Malformationen und high-flow-Malformationen charakteristisch gegliedert. Kapilläre, venöse und lymphatische Veränderungen werden, ihrem physiologischen Durchfluss gemäß, zur low-flow-Variante gezählt. Die AVM wird neben der AV-Fistel den high-flow-Malformationen zugeordnet [5, 8, 9, 12, 14]. Die erweiterten, zuführenden Arterien, als Feeder bezeichnet, und die arterialisierten und pulsierenden Drainagevenen klassifizieren eine high-flow-Malformation [9].

In unten stehender Tabelle 1 ist die ISSVA-Klassifikation für vaskuläre Anomalien in vereinfachter Form graphisch dargestellt. Diese Klassifikation ist essentiell für die Kategorisierung der Gefäßmalformationen, auch im Hinblick auf deren klinische Präsentation und der jeweiligen Art der Gefäßbeteiligung. Sie bildet die Basis für die richtige Diagnosestellung und wurde 2014 auf dem 20. ISSVA-Workshop in Melbourne vorgestellt und 2018 zuletzt überarbeitet [3, 4, 16-18]:

Tabelle 1: ISSVA-Klassifikation der Gefäßanomalien (vereinfachte Version) [3, 17, 18].

Vaskuläre Anomalien				
Vaskuläre Tumoren	Vaskuläre Malformationen			
	Einfach	Kombiniert*	Nach Hauptgefäß benannt	Assoziiert mit anderen Anomalien (Syndrome)
<ul style="list-style-type: none"> - Benigne - Lokal aggressiv/ Borderline - Maligne 	<p>„low-flow“:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Venöse M. - Lymphat. M. - Kapilläre M. <p>„high-flow“:</p> <ul style="list-style-type: none"> - AVM - AV-Fistel 	<ul style="list-style-type: none"> - CVM - CLM - CLVM - CAVM - CLAVM - andere 	<ul style="list-style-type: none"> - z. B. Venöses Aneurysma** 	<ul style="list-style-type: none"> - Klippel-Trénaunay - Sturge-Weber - Proteus - Parkes-Weber - CLOVES - andere**

* Definiert als zwei oder mehr vaskuläre Malformationen in einer Läsion

** Einzelheiten unter ISSVA.org.

2.2. Definition der peripheren arteriovenösen Gefäßmalformation (AVM)

Die arteriovenöse Gefäßmalformation (AVM) ist eine angeborene Fehlbildung der Blutgefäße, bei der eine direkte Verbindung zwischen zuführender Arterie und abfließender Vene vorliegt. Das Hauptmerkmal ist das Fehlen eines intakten Kapillarnetzes, was eine Erhöhung der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes mit sich bringt und eine Dilatation der Gefäße per se zur Folge hat [4, 13, 15, 19, 20]. Charakteristisch für eine AVM ist ein Nidus, eine Ansammlung von kleinen, multiplen zu- und abführenden Gefäßen zu einem größeren Gefäßknäuel, mit einer hohen Flussgeschwindigkeit und der Fähigkeit mit progredienter Größe umliegendes Gewebe zu schädigen [1, 15, 21] (Abbildung 1).

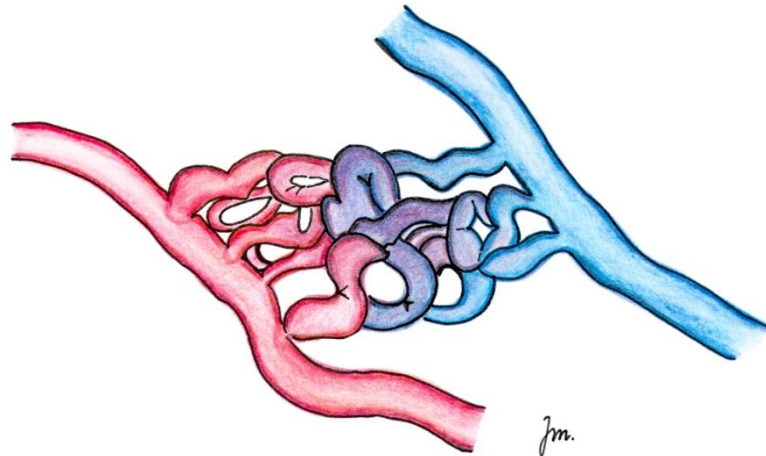


Abbildung 1: Darstellung einer arteriovenösen Gefäßmalformation.
(Eigene Zeichnung von J. K. Müller)

Bei der AVM handelt es sich um eine konnatale Erkrankung. Man geht davon aus, dass ein Defekt bereits in der vaskulären Morphogenese zwischen der vierten und zehnten Woche der Embryogenese bei vaskulären Malformationen entsteht [12]. In dieser Entwicklung kommt die physiologische Gefäßentstehung zum Erliegen; Anomalien bleiben zurück, wenn unreife vaskuläre Formationen nicht resorbiert werden [9, 12]. Diese haben im Laufe des Lebens keine selbständige Rückbildungstendenz [12]. Aufgrund der ausgesprochen hohen hämodynamischen Relevanz (high-flow) können sie in ihrem Wachstum sowohl ästhetische, als auch funktionelle Einschränkungen hervorrufen, mit teils destruktivem Potential.

Diese Wirkung auf das umliegende Gewebe wird zum einen durch die Malformation selbst und zum anderen durch die dadurch bedingte Erosion und Kompression verursacht [22] (Abbildung 2).

Aus histologischer Sicht ist die AVM durch wandverdickte Arterien und arterialisierte dickwandige Venen charakterisiert [13].



Abbildung 2: Arteriovenöse Malformation des 3. Digitus und im Bereich der rechten Hand. Am Mittelfinger sind sowohl eine Umfangsvermehrung, als auch eine rötliche Dyskoloration erkennbar. Dorsal bilden sich am 3. und 4. Strahl deutlich dilatierte Drainagevenen mit einem ausgeprägten venösen Aneurysma ab. (Foto von Prof. Dr. R. Müller-Wille zur Verfügung gestellt.)

Das jeweilige klinische Erscheinungsbild, als auch einhergehend das Beschwerdebild des Patienten, ist abhängig von der Art der Gefäßmalformation, sowie deren Ausbreitung, Größe, Lokalisation und Infiltration umliegender Strukturen [13].

2.3. Klinisches Erscheinungsbild und Verlauf der AVM

Die Symptome einer AVM können Schmerzen, Schwellungen, Blutungen und Pulsieren verursachen und bis hin zu ischämietypischen Zeichen, Thrombose, Herzinsuffizienz, Missbildungen und funktionellen Einschränkungen voranschreiten. Vor allem bei Patienten mit einer AVM der Hände oder Füße sind vermehrt Ulzerationen und/oder Nekrosen, sowie ischämiebedingte Schmerzen nachzuweisen [3, 4, 7, 9, 13, 19, 23].

Um die AVM anhand der Symptome korrekt einzuordnen, wurde die Klassifikation nach Schobinger entworfen. Nach dieser Klassifikation kann eine AVM in vier klinische Stadien eingeordnet werden. Sie ist essentiell für die richtige klinische Einschätzung des Patienten und für die Indikationsstellung einer Intervention [1, 4, 13, 23-25] (Tabelle 2):

Stadium I bezeichnet die Ruhephase, gekennzeichnet durch Wärme, einen rötlichen Schimmer und ein leichtes Schwirren. Diese Stufe gilt als harmlos und verursacht keine klinischen Symptome. Sonographisch können Shuntverbindungen diagnostiziert werden. Die proliferierte evolutionäre Phase II zeigt bereits Anzeichen einer Größenzunahme der Gefäße und definiert das Auftreten von Geräuschen und Pulsationen, sowie ein Schwirren und Überwärmung. Weitere progrediente Symptome wie Blutungen aus Ulzerationen der Haut oder Schleimhaut, dystrophische Hauteffloreszenzen und Schmerzen deklarieren die vorletzte Stufe III, die Destruktionsphase. Komplette Gewebenekrosen bis hin zu Destruktionen der ossären Strukturen können sich ausbilden. Die vierte und letzte Phase wird als Dekompensation bezeichnet. Sie involviert alle unter Phase III aufgelisteten Symptome, inklusive einer kongestiven Herzinsuffizienz oder Herzversagen. Diese ist bedingt durch ein erhöhtes Herzzeitvolumen, das durch die teils enorme Volumenbelastung zustande kommt [1, 4, 13, 26] (Abbildung 3). Sowohl eine venöse Hypertonie als auch sekundäre Gewebe- und Hautläsionen sind Folgen einer AVM im fortgeschrittenen Stadium [4]. Eine high-flow-Malformation, wie die AVM, führt durch erhöhte Flussgeschwindigkeiten zu einer reaktiven Größenprogredienz der Gefäßwand und des Gefäßlumens. Im Laufe der Zeit kann die AVM, durch eine ausbleibende adäquate Therapie, ischämische Nekrosen entwickeln, sowohl bedingt

durch das periphere Steal-Phänomen, als auch durch einen Rückgang des peripheren Perfusionsdruckes [9].

Tabelle 2: Klinische Klassifikation der AVM nach Schobinger [1, 4, 13, 25-30].

Stadium	Beschreibung	Klinisches Bild
I	Ruhephase	Wärme, Rötung, leichtes Schwirren
II	Expansionsphase	Pulsation, Schwirren, Geräusch, Überwärmung, Größenzunahme
III	Destruktionsphase	Hautveränderungen, Blutungen, Ulzerationen, Schmerzen
IV	Dekompensationsphase	Stadium III + Herzinsuffizienz aufgrund Volumenbelastung

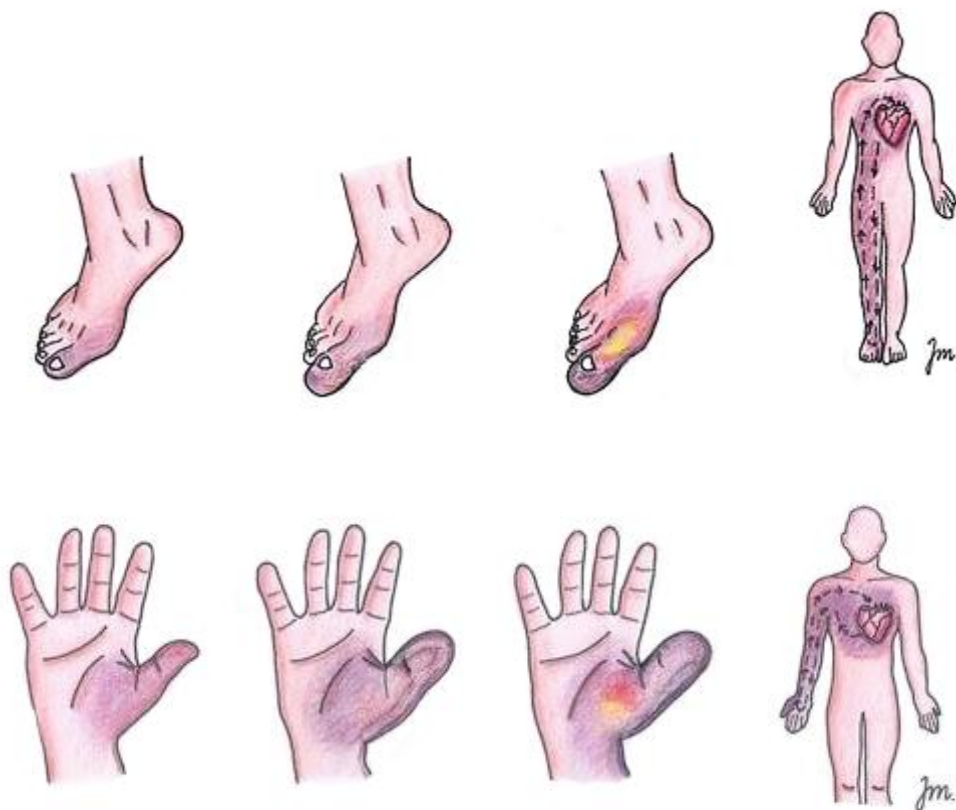


Abbildung 3: Klinische Klassifikation der AVM nach Schobinger.

(Eigene Zeichnungen von J. K. Müller, modifiziert nach dem Schaubild der Schobinger-Klassifikation der Hand von Prof. Dr. R. Müller-Wille.)

2.4. Bildgebende Diagnostik der AVM

Die bildgebende Diagnostik ist ein wesentlicher Bestandteil in der Erkennung und Klassifikation von Gefäßmalformationen und deren Differentialdiagnosen. Sie bildet die Basis für die Planung invasiver Therapien und die anschließende Verlaufskontrolle. Die radiologischen Untersuchungsmethoden bestehen aus der Sonographie und dem konventionellen Röntgen und reichen über die Computertomographie (CT) bis hin zur Magnetresonanztomographie (MRT) und der angiographischen Darstellung [1, 25, 31].

2.4.1. Sonographie

Die initiale bildgebende Diagnostik ist die B-Bild-Sonographie. Sie stellt ein einfaches, schnell verfügbares und günstiges Verfahren zur orientierenden Klassifizierung und den Umfang der Ausdehnung der Pathologie dar. Zur Detektion der Flussmessung der zu- und abführenden Gefäße kann speziell die Dopplersonographie herangezogen werden. Diese Untersuchungsmethode zählt zur strahlenexpositionsfreien und nicht invasiven bildgebenden Diagnostik mittels Ultraschallwellen. Eine stark vom jeweiligen Untersucher abhängige Vorgehensweise, als auch eine limitierte Eindringtiefe zeigen die Grenzen der Sonographie auf [3, 8, 9, 12-14, 32-34] (Abbildung 4).

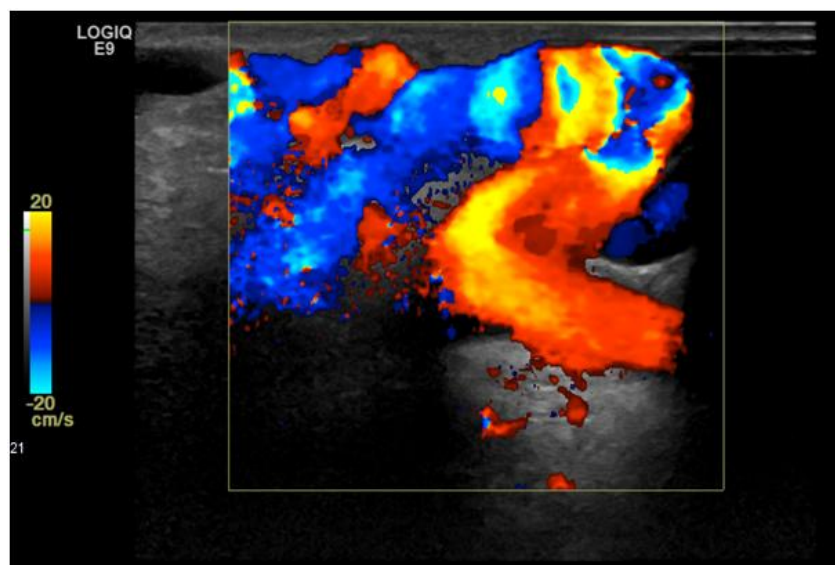


Abbildung 4: AVM in der farbkodierten Duplexsonographie mit massiv erhöhtem Durchfluss. (Abbildung von Prof. Dr. R. Müller-Wille zur Verfügung gestellt.)

In der farbkodierten Duplexsonographie (FKDS) präsentiert sich die arteriovenöse Malformation charakteristisch mit einem hypervaskulären Netzwerk, bestehend aus multiplen arteriellen Feeder und einem dilatiertem venösem Abflusssystem. Dynamisch zeigen sich ein pathologisch verändertes Gefäßsystem mit geringem Widerstand und einer hohen Durchflussgeschwindigkeit, sowie der Nachweis von Fisteln und Thrombosen [6, 9, 33]. Zur weiteren diagnostischen Abklärung und Sicherung der Diagnose, als auch zur genauen Lokalisation und Erfassung der Größenprogredienz sind apparative Verfahren, wie die kontrastmittelunterstützte Magnetresonanztomographie und die angiographische Untersuchung indiziert [14, 31].

2.4.2. Magnetresonanztomographie

Die MR-Tomographie ist als diagnostisches Verfahren der Goldstandard und in der Klassifizierung von Gefäßmalformationen essentiell. Das ist vor allem bedingt durch die Option der hämodynamischen Gefäßdarstellung, der Auflösung des Bildes durch den ausgeprägten Weichteilkontrast und der Beurteilung der anatomischen Ausdehnung der AVM (Abbildung 5). Die Diagnose der vaskulären Morphologie lässt sich einfach durch die MR-Angiographie stellen, die eine hochauflösende, dynamische Bildqualität liefert. Über die oft vielen torquierten arteriellen Feeder kommt es rasch zu einer Kontrastmittelanreicherung des Nidus, dem sog. Geflecht aus Shuntverbindungen innerhalb der AVM, und der dilatierten drainierenden abfließenden Vene. Die MR-Angiographie kann allerdings die Fähigkeiten einer angiographischen Untersuchung präinterventionell nicht ersetzen. Hierbei ist es entscheidend für die Planung der Intervention, die Flussdynamiken der einzelnen Zuflüsse zu kennen [8, 9, 15, 25, 35, 36].



Abbildung 5: Arteriovenöse Malformation im Bereich des Beckens vom Typ IIIb im MRT (TWIST Sequenz). (Abbildung von Prof. Dr. R. Müller-Wille zur Verfügung gestellt.)

Arterielle Aneurysmen können im hämodynamischen Zusammenhang zur AVM stehen und an der Durchblutung des Nidus beteiligt sein. Sie werden als flow-related aneurysms bezeichnet. Als proximale flow-related aneurysms treten sie in einiger Distanz aus dem Nidus aus oder entspringen als distale flow-related aneurysms aus Feeder Gefäßen aus unmittelbarer Nähe des Nidus. Im Gegensatz dazu gibt es unrelated aneurysms, die keine Feeder der AVM sind [37].

Zudem ist noch das Steal-Phänomen erwähnenswert. Darunter versteht man die Tatsache, dass die Gefäßstrukturen distal der pathologisch veränderten Gefäßmalformationen keinen Darstellungswert haben und somit in den Hintergrund geraten [38].

Durch eine Vielzahl an MRT-Sequenzen sind die variablen Kontraste der unterschiedlichen Gewebearten, die Aufnahmegeschwindigkeiten und die verschiedenen Auflösungen in unterschiedlichen klinischen Anwendungsbereichen einsetzbar [39]. Im Bezug auf die charakteristischen Merkmale einer AVM in der MR-Tomographie zeigt Tabelle 3 eine Übersicht:

Tabelle 3: Merkmale der arteriovenösen Malformation in unterschiedlichen MRT-Sequenzen [6, 8, 14, 15, 40].

Beschreibung AVM	<ul style="list-style-type: none"> - Vergrößerte zuführende Arterien und ableitende Venen - Hypertrophierte tortuöse afferente Arterien und efferente Venen - Flow voids in SE-Bildern - Infiltration von Gewebeebenen - Keine klar abgegrenzte Masse - Direkte arteriovenöse Verbindung über vaskulären Nidus - Frühe Signalverstärkung vergrößerter zuführender Arterien und Nidus mit Shunt zu drainierenden Venen
T1-SE	<ul style="list-style-type: none"> - Isointens zum Muskel gewundene Gefäße (Hyperintensität bei Hämatomen)
T2-SE oder STIR	<ul style="list-style-type: none"> - Hypointens flow voids in/um den Muskel - Keine Masse
MR-Angiographie	<ul style="list-style-type: none"> - High-flow AV-shunting
T1-VIBE Postkontrast	<ul style="list-style-type: none"> - Hyperintensive flow voids in/um den Muskel - Keine Masse

Üblicherweise kommen folgende Sequenzen zur Anwendung: Spin-Echo (SE) oder fast Spin-Echo (FSE) T1-gewichtet, T2-gewichtet mit Fettsättigung oder STIR (Short-Tau-Inversion-Recovery), T2-gewichteter GRE (Gradienten-Echo) [41], VIBE (Volume Interpolated Breathhold Examination) und die dynamische MR-Angiographie [8]. T1-gewichtete Sequenzen kommen zur Detektion der Lokalisation zur Anwendung und zur Beurteilung an die Pathologie anliegender anatomischer Strukturen. In der T2-gewichteten Sequenz und STIR besteht die Möglichkeit, eine initiale Einschätzung der Strömungsdynamik zu veranlassen, die Größenausdehnung der Malformation zu beurteilen und die Läsion im Bereich des umfassenden Fettgewebes zu präzisieren. Die dynamische MR-Angiographie z. B. TWIST, mit dem Kontrastmittel Gadolinium, ermöglicht eine Analyse der Hämodynamik und eine genaue Darstellung der Gefäßarchitektur. Typisch für die AVM ist eine frühe venöse Füllungsphase [8, 14, 34].

2.4.3. Angiographie

Die digitale Subtraktionsangiographie (DSA) ist eine bildtechnische und fortschrittliche Methode in der Radiologie zur hämodynamischen Darstellung von Gefäßen und im Speziellen bei der AVM zur Beurteilung des Ausmaßes der Läsion (Abbildung 6). Der Anteil der einzelnen Feeder-Arterien, die häufig flow-related aneurysms einschließen, ist dabei nicht unerheblich. Die Visualisierung des Nidus, als auch die Kenntnisse über die venöse Drainage zur weiteren Therapieplanung sind entscheidend [9]. Bei der DSA handelt es sich um eine invasive Form der Diagnostik. Sie wird daher vor allem der Therapieplanung und Fällen, in denen unmittelbar in der gleichen Sitzung ein interventioneller Eingriff vorgenommen wird, vorbehalten [13, 26].

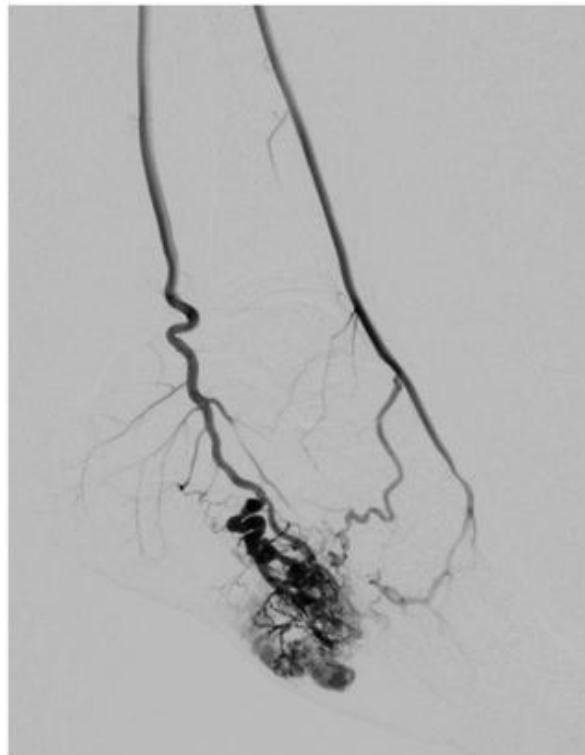


Abbildung 6: DSA einer arteriovenösen Malformation vom Typ IIIb am Fuß.
(Abbildung von Prof. Dr. R. Müller-Wille zur Verfügung gestellt.)

Arteriovenöse Malformationen können entsprechend der angiographischen Morphologie nach Cho in vier Kategorien (Typ I, II, IIIa und IIIb), im Hinblick auf den therapeutischen Ansatz und die Ergebnisse, klassifiziert werden [13, 31, 42]:

Typ I ist gekennzeichnet durch drei einzelne arterielle Zuflüsse, die kollektiv in einer großen Vene münden. Beim Typ II fließen kleinere, verzweigte, arterielle Gefäße in einer ebenfalls markanten Drainagevene zusammen. Von den ersten beiden Varianten komplett abweichend, präsentiert sich Typ III nach Cho, welcher sich genauer in eine Form a und b differenzieren lässt. Der Unterschied der beiden Formen liegt darin, dass zahlreiche Verbindungen direkt zwischen Arterien und Venen bestehen und übergangslos ineinander fließen. Form IIIa ist charakterisiert durch ein Geflecht aus vielen dünnen Arteriolen und Venolen, die ein Shuntsystem aus nicht dilatierten Fisteln bilden. Dies manifestiert sich klinisch als Rötung oder Streifung. Anders präsentiert sich Typ IIIb nach Cho. Diese Art der arteriovenösen Malformation stellt ein Geflecht des konnektierten arteriellen und venösen Abstroms dar. Während bei den Typen I und II jede Arterie singulär und autonom in eine Vene drainiert, wird bei den Typen IIIa und IIIb das Netzwerk aus arteriellen und venösen Gefäßen zu einer Drainagevene fusioniert [10, 13, 25, 27, 31, 42] (Abbildung 7):

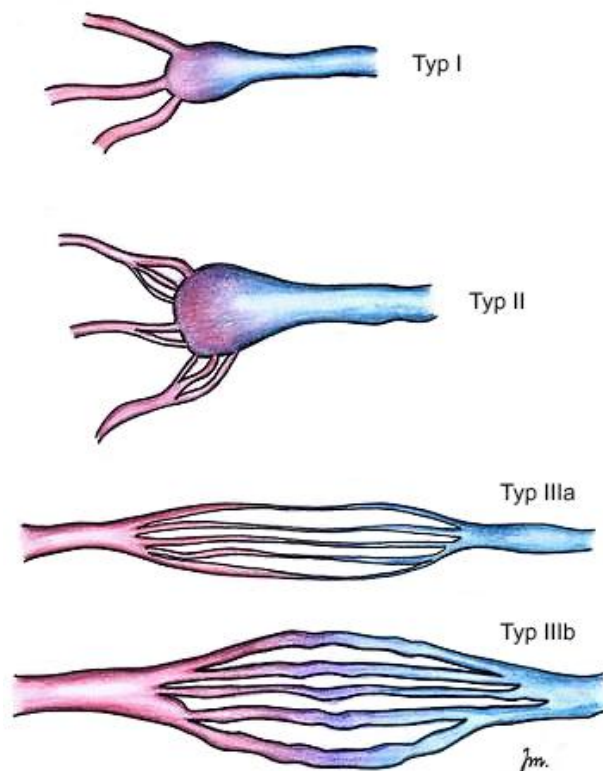


Abbildung 7: Angiographische Klassifikation der AVM nach Cho. (Eigene Zeichnung von J. K. Müller, modifiziert nach dem Schaubild der angiographischen Klassifikation von Prof. Dr. R. Müller-Wille.)

2.4.4. Röntgen und Computertomographie

In der Diagnostik der Gefäßmalformationen spielt die konventionelle Röntgenaufnahme eine eher untergeordnete Rolle. Sie zeigt vor allem osteolytische Veränderungen (Erosionen, Periostreaktionen und pathologische Frakturen) auf, die durch die Gefäßveränderungen verursacht werden [8].

Die computertomographische Untersuchung mit i.v. Kontrastmittelgabe, im Rahmen einer CT-Angiographie in der Diagnostik einer AVM, ermöglicht vor allem eine zeitnahe Beurteilung der vaskulären Anatomie und ggf. die Erkennung vorhandener Komplikationen. Sie kann für die weitere Therapieplanung hilfreich sein. Hierbei kann ein Überblick über die Lage der zu- und abfließenden Gefäße erreicht werden, allerdings bei einer nicht zu verachtenden ionisierenden Strahlendosis [7, 8]. Einen bedeutenden Stellenwert nimmt die Computertomographie in der Bildgebung der pulmonalen AVM und der AVM mit Knochenbeteiligung ein [4, 43, 44].

2.5. Therapie der AVM

Die Therapiemöglichkeiten von vaskulären Malformationen sind vielfältig und umfassen die konservativen, medikamentösen und operativen Verfahren bis hin zur interventionellen Therapie. Das Therapiespektrum hat sich gerade in den letzten Jahren enorm erweitert und die Heilungschancen der Patienten verbessert. Die Therapie einer AVM sollte individuell auf den Patienten angepasst und von einem interdisziplinären Team betreut werden. Um den zeitlichen Verlauf der Erkrankung zu überblicken, sind regelmäßige Vorstellungen in einer Spezialsprechstunde eingeplant. Absolute Behandlungsindikationen sind Blutungen, ein steigendes Risiko eines kardialen High-Output-Failure, progrediente chronische venöse Hypertonie und die Beeinträchtigung wichtiger Vitalfunktionen. Zu den relativen Behandlungsindikationen einer AVM zählen zunehmende Schmerzen, funktionelle Beeinträchtigungen, Läsionen in Bereichen mit einem hohen Komplikationsrisiko und rezidivierende Infektionen, sowie voranschreitende Skelettdeformitäten [4, 13, 45].

2.5.1. Konservativ

Je nach Größe, klinischer Symptomatik und Stadium kann eine Malformation zunächst mit dem Versuch einer konservativen Therapiemöglichkeit behandelt werden. Die Kompressionstherapie, unter Verwendung von Kompressionsstrümpfen verschiedener Klassen, ist eine einfache Variante [4, 46-48]. Eine positive Wirksamkeit dieser Therapie ist allerdings unklar [49]. Supportive Maßnahmen, wie Kühlen und Hochlagern der betroffenen Körperstellen, finden ebenfalls Anwendung [46].

2.5.2. Medikamentös

Die medikamentöse Therapie von Gefäßmalformationen reicht von der bedarfsadaptierten Gabe von Analgetika, beispielsweise in der Anwendung von NSAR (Nichtsteroidales Antirheumatikum), als auch über die Heparintherapie bis hin zur Anwendung von immunsuppressiven Therapien [46-48]. Es stehen Immunsuppressiva zur Verfügung, die additiv zu einer interventionellen Therapie verabreicht werden können.

Die mTOR-Inhibitoren hemmen direkt mTOR, eine Serin-Threonin-Kinase. Bekannte Vertreter sind Rapamycin (Sirolimus) und Rapalogs (z. B. Everolimus) [47, 50, 51, 52].

Sie haben sowohl eine antiangiogene als auch antitumorale Wirkungsweise. Sirolimus wurde zunächst als Antimykotikum und später als Immunsuppressivum zur Prophylaxe bei Organabstoßungen bei Nierentransplantationen verwendet. Es ist ein von *Streptomyces hygroscopicus* produziertes makrozyklisches Lacton [50-53]. Aufgrund des Wirkmechanismus von Sirolimus ist eine neuartige Therapieoption für Patienten mit Gefäßmalformationen entstanden. Eine genaue Dosierungsempfehlung und die Länge der Therapiedauer sind aktuell noch nicht ausreichend erforscht. Während die anderen vaskulären Anomalien besser auf die immunsuppressive Therapie anzusprechen scheinen, wurde bei der Therapie der AVM ein geringerer Effekt nach Sirolimus Gabe verzeichnet [4, 53].

2.5.3. Operative Resektion

Aus der Erfahrung hat sich gezeigt, dass eine primäre Resektion kein kurativer Therapieansatz der arteriovenösen Malformation ist. Bei der lokal begrenzten AVM kann eine Resektion eine geeignete Möglichkeit der Therapie darstellen. Blutungen, Weichteilverletzungen, Nervenläsionen, Ischämien und eine hämodynamische Beeinträchtigung bilden unter anderem häufig Indikationen für eine chirurgische Intervention. Eine präoperative Embolisation ist oftmals sinnvoll, um beispielsweise eine starke Blutung zu minimieren. Durch folgende Faktoren kann eine komplette chirurgische Resektion erschwert werden: Aktivierung der Neoangiogenese, Aktivierung ruhender arteriovenöser Gefäße, Infiltration von benachbarten Knochen- und Weichteilgewebe und Entstehung einer distalen Ischämie. Ultima ratio ist eine selektive Amputation, verursacht durch eine embolisationsbedingte Ischämie oder durch eine inkomplette chirurgische Resektion der Malformation [13, 46].

2.5.4. Embolisationsverfahren

Die wichtigsten Aspekte, die eine invasive Therapie unumgänglich machen, sind die Reduktion der Beschwerdesymptomatik und bestenfalls die Verhinderung von Spätfolgen. Die richtige Diagnosestellung und Einordnung der Malformation ist von zentraler Bedeutung und wichtigste Grundlage. Im Bezug auf die Therapie der AVM zählen die interventionellen Verfahren zur first-line Therapie, allein schon wegen der positiven Risiko-Nutzen Abwägung [48].

Ziel einer erfolgreichen Embolisation ist, neben der Okklusion der zuführenden Arterien, eine Ausschaltung der tortuösen Gefäße im Nidus und die Provokation einer Entzündungsreaktion. Die Behandlung der AVM erweist sich als äußerst diffizil. Durch einen zu proximalen Verschluss können Kollateralgefäße entstehen, die die Angiogenese begünstigen und den Nidus weiter speisen. Eine moderate Penetration mit niedrigem Widerstand des Nidus während der Embolisation ist essentiell. Bei einer unvollständigen Embolisation kann es ggf. zu einer enormen Größenprogredienz kommen. Das jeweilige Embolisat kann kathetergesteuert entweder arteriell, retrograd venös oder durch eine direkte Punktion appliziert werden [29, 48, 54].

Bei ausgeprägten Malformationen reicht ein einzelner Eingriff oftmals nicht aus, um einen klinischen Erfolg zu verzeichnen. In diesen Fällen müssen mehrere Sitzungen hintereinander erfolgen, um erste Verbesserungen zu erzielen. Eine Heilung mit anschließender chirurgischer Entfernung der Malformation ist möglich, jedoch nicht immer erreichbar. Eine Rezidiventwicklung ist durch eine Resektion weitestgehend auszuschließen. Ebenso spricht für eine operative Entfernung eine große, raumfordernde, embolisierte Malformation, die umliegendes Gewebe irritiert und womöglich schädigt [29].

Coil

Ein Coil ist eine metallische Mikrospirale, überwiegend aus dem Edelmetall Platin, Edelstahl oder Nitinol bestehend und ist in verschiedenen Längen- und Dickenausführungen verfügbar. Über einen speziellen Katheter wird die feine Metallspirale intravasal in den Körper eingebracht und bis an die zu applizierende Stelle vorgeschoben. Dabei ist darauf zu achten, dass der Durchmesser des

Zielgefäßes angiographisch genau bestimmt wird. Wichtig ist hierbei ein Abströmen des implantierten Materials zu verhindern, was verheerende Folgen nach sich ziehen kann. Das Wirkprinzip der Coils ist initial die mechanische Okklusion des Gefäßes per se, einhergehend mit einer Aktivierung der Hämostase an der gecoilten Stelle. Thrombogene Fasern auf der Oberfläche des Coils verstärken diesen Mechanismus [48, 54-56]. Anwendung finden Coils primär in der Therapie der pulmonalen AVM und sekundär bei der arteriovenösen Malformation. Dabei lässt sich der Nidus allein durch eine Coilembolisation nicht komplett schließen [4, 48, 55, 56].

Vascular Plug

Ein Vascular Plug ist ein weiteres mechanisches, selbstexpandierendes Embolisationsmaterial, das aus einem Geflecht aus einer Nickel-Titan-Legierung, genannt Nitinol, besteht [48, 57, 58]. Eingebracht wird ein vaskulärer Plug ebenfalls über einen Katheter, der entsprechend nach Pluggröße und Durchmesser bestimmt wird. Es wird empfohlen, die Pluggröße 30-50 % größer dem geschätzten Gefäßdurchmesser zu wählen [48, 58]. Die Blutgerinnung wird durch das Nitinolgeflecht verursacht und führt so durch die Thrombosierung zum Verschluss der Gefäßmalformation. Ihrem mechanischen Wirkprinzip entsprechend, verschließen Plugs und Coils nicht den Nidus der Malformation, sondern nur die zuführenden Gefäße der arteriovenösen Gefäßveränderung. Vascular Plugs haben ihren Anwendungsbereich vor allem in der Okklusion einer einfach strukturierten AVM, wie es bei großen pulmonalen arteriovenösen Malformationen zutreffend ist [4, 48, 57, 58].

Flüssigembolisate

Neben den mechanischen Embolisationsverfahren der Coils und Vascular Plugs, die oftmals zur Verbesserung der hämodynamischen Situation für weitere Behandlungen verwendet werden und nicht der primären Therapie der peripheren AVM angehören, gibt es eine Reihe von Verfahren, die über eine Flüssigembolisierung ihre therapeutische Wirkung entfalten. Der große Vorteil dieser Flüssigembolisate ist die Eigenschaft, bis in kleinste vaskuläre Strukturen des Gefäßzweigs ihre okkludierende Wirkung zu zeigen. Zu den klassischen Flüssigembolisaten gehört Histoacryl. EVOH zählt zu den innovativen Flüssigembolisaten. Diese Embolisate sind in ihrer

jeweiligen Eigenschaft sehr verschieden und können auch kombiniert werden [4, 13, 48, 54, 59].

Histoacryl

Histoacryl gehört chemisch gesehen zu den Cyanoacrylat-Klebstoffen. Dies sind liquide Alkyl-2-Cyanoacrylat-Monomere, die bei Kontakt mit Wasser und Blut flexible Polymere ausbilden. Es entstehen starke Haftverbindungen zu Weichteilgeweben [60]. In der Medizin findet unter anderem n-Butyl-2-Cyanoacrylat Anwendung, das hier genannte Histoacryl.

Beim Embolisationsvorgang dauert die Aushärtung des Materials lediglich wenige Sekunden; dies kann durch die Beimengung von Lipiodol, einem ethiodisiertem Öl oder Tantalpulver, ein wenig verlangsamt werden und sorgt zudem für eine Visualisierung unter Durchleuchtung. Die Applikation ist rein flussgesteuert [48, 60-64]. Die schnelle Trocknung stellt auch ein Problem dahingehend dar, dass das distale Ende der Katheterspitze frühzeitig verkleben kann und eine weitere Applikation über das Katheterlumen unmöglich macht. Eine Spülung mit 5 % -iger Dextrose kann diese Problematik teilweise verhindern. Insgesamt ist bei diesem Verfahren eine spezielle Expertise des Arztes notwendig [48, 59, 60, 62-64].

Ethylen-Vinylalkohol-Kopolymer (EVOH)

Ethylen-Vinylalkohol-Kopolymer (EVOH) ist ein Kopolymer, das sich aus den Kopolymeren Ethylen-Vinyl-Alkohol, einem mikronisiertem Tantalpulver und dem Lösungsmittel Dimethylsulfoxid (DMSO) zusammensetzt [4, 42, 48, 59, 65-68]. Im Gegensatz zu anderen Flüssigembolisaten besitzt das enthaltene Tantal einen signifikanten Vorteil. Durch die Fähigkeit der fluoroskopischen Sichtbarkeit und die Röntgendichte ist es für angiographische Interventionen geeignet. Die Applikation ist gut steuerbar und ermöglicht eine optimale Penetration des Nidus (Abbildung 8). Um geeignete Applikationsbedingungen zu schaffen, ist eine homogene Mischung in einem mechanischen Rüttler über mindestens 10-20 min empfohlen. Eine dauerhafte Okklusion kann mittels EVOH erreicht werden [4, 59, 66, 68, 69]. Ein großer Nachteil von EVOH ist die toxische Wirkung des Lösungsmittels DMSO, das zu einer Schmerzhaftigkeit bei Injektion führt, da es zu einer mitunter starken Reizung der Gefäßwand kommen kann.

Größere und langwierigere Eingriffe sind deshalb unter Analgosedierung oder ITN durchzuführen. Von Nachteil sind ebenfalls der hohe Kostenfaktor für EVOH und die speziell benötigten DMSO-kompatiblen Mikrokatheter. Aus ästhetischer Sicht ist beim Auftreten eines „Tattooeffekts“ bei Embolisationen direkt unter der Haut ein dunkles Durchschimmern sichtbar [4, 59, 68].



Abbildung 8: Applikation von Ethylen-Vinylalkohol-Kopolymer (EVOH). Hier handelt es sich um ein nichtadhäsives Flüssigembolisat gemischt mit Dimethylsulfoxid (DMSO) und röntgendichtem Tantalpulver. (Abbildung von Prof. Dr. R. Müller-Wille zur Verfügung gestellt.)

Sobald das organische Lösungsmittel DMSO mit Blut in Kontakt kommt, löst sich dieses aus dem Konzentrat und EVOH kristallisiert aus. Dieser Vorgang läuft langsam und kontrolliert ab. Das Ergebnis dieser chemischen Reaktion ist eine zähflüssige und über mehrere Minuten modellierbare Masse. Diese Eigenschaft erleichtert den Embolisationsvorgang im Gegensatz zu anderen Embolisationsarten, sowie eine Injektion gegen die physiologische Flussrichtung. Unter Aspiration wird der Mikrokatheter am Ende des Vorgangs abgelöst [48, 59, 67, 68, 70]. Eine Embolisation großer vaskulärer Malformationen ist ohne Probleme möglich. Die Gefahr einer Embolisationsverschleppung ist aufgrund der chemischen Eigenschaft von EVOH gering. Das Embolisat wird aus einem Stück gegossen [59].

Onyx

Das EVOH Präparat Onyx ist in unterschiedlichen Viskositätsgraden verwendbar und wird nach dem jeweiligen Zielgefäß gewählt. Es sind aktuell folgende Konzentrationen verfügbar: Onyx-18 (6,0 % EVOH; 94,0 % DMSO), Onyx-20 (6,5 % EVOH; 93,5 % DMSO) und Onyx-34 (8,0 % EVOH; 92,0 % DMSO). Mit zunehmender Konzentration des Kopolymers, nimmt die Viskosität von Onyx zu. Für die Embolisation der AVM wird am häufigsten Onyx 18 verwendet; die hochviskösen Konzentrationen finden bei größeren arteriellen Feedern und High-Flow-Shunts Anwendung [59, 66, 68, 69]. In der Embolisation von EVOH gibt es eine spezifische Technik, die sogenannte Plug-and-Push-Technik. Darunter wird verstanden, dass EVOH langsam unter Durchleuchtung appliziert und flussgesteuert in die proximalen Gefäßanteile injiziert wird. An der Mikrokatheterspitze entsteht ein sog. Plug (= EVOH Pfropfen), der einen Reflux verhindert. Es kommt zu einer Umkehr der ursprünglichen Flussrichtung. „Push“ bedeutet nun, dass das im System noch liquide EVOH in der Peripherie in die kleinsten Gefäße gepresst wird [4, 59] (Abbildung 9).

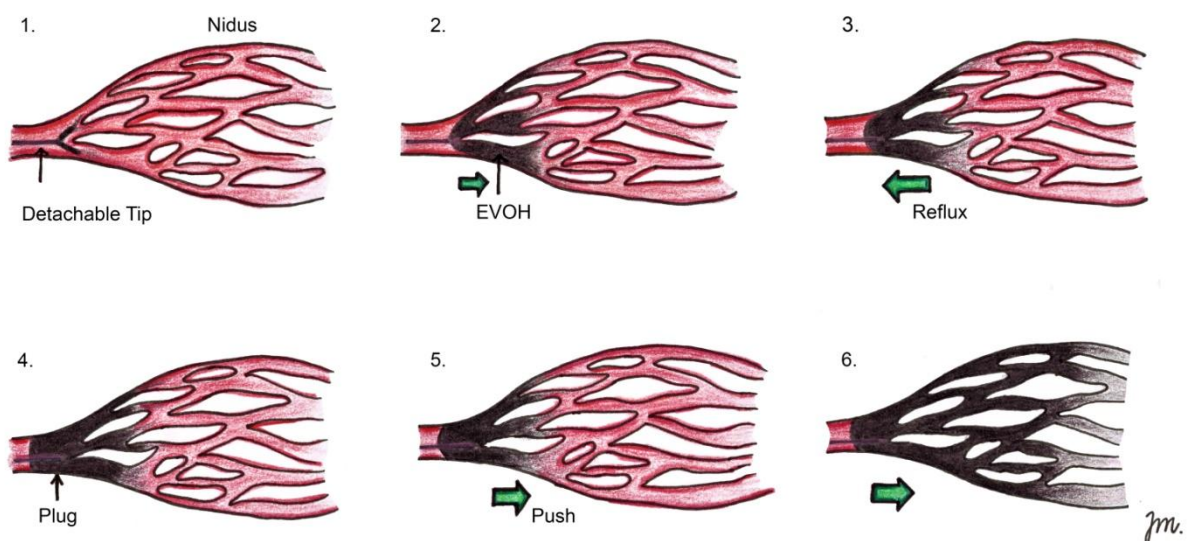


Abbildung 9: Plug-and-Push-Technik mit EVOH. Unabhängig von der Blutflussrichtung, unter Ausbildung eines Pfropfens EVOH um die ablösbare Katheterspitze, kann EVOH im Nidus appliziert werden. (Eigene Zeichnung von J. K. Müller, modifiziert nach Abbildung von Plug-and-Push-Technik von Prof. Dr. R. Müller-Wille.)

Squid

Neben Onyx ist Squid zu nennen, das auch zur Kategorie der EVOH Flüssigembolisate zählt. Squid ist ebenfalls in verschiedensten Eigenschaften hinsichtlich seiner Viskosität verfügbar, beispielsweise als Squid 12, 18, 34. Additiv für jede Konzentrationsklasse gibt es eine LD (low density) Version. Diese enthält 30 % weniger Tantalpulver, ist demzufolge weniger röntgendicht, aber genauso okklusiv wie die anderen Varianten. Die Sinnhaftigkeit besteht in der genaueren Beurteilung der embolisierten Gefäßstruktur der AVM und der applizierten Menge des Flüssigembolisates. Die Bestandteile von Squid sind identisch zu Onyx. Verglichen mit dem Präparat Onyx ist bei dem Präparat Squid der wesentliche Unterschied die feinere Körnung des Tantalpulvers. Dies wirkt sich positiv auf die Homogenität der Röntgensichtbarkeit und der Optimierung bezüglich der besseren Sichtbarkeit bei langen Injektionszeiten aus [65, 68].

3. Fragestellung

In den letzten Jahren hat die interventionelle Therapie der peripheren arteriovenösen Gefäßmalformation hinsichtlich der verfügbaren Embolisationsmaterialien beachtlich an Bedeutung gewonnen.

Die vorliegende retrospektive Studie befasst sich mit dem Flüssigembolisat EVOH für die Therapie der peripheren AVM. Folgende Fragestellungen wurden bearbeitet:

1. Wie hoch ist die angiographische Okklusionsrate mit EVOH (Technischer Erfolg)?
2. Wie verändern sich die Symptome nach der Embolisation mit EVOH (Klinischer Erfolg)?
3. Gibt es nennenswerte Komplikationen nach der Embolisation mit EVOH?

4. Material und Methoden

4.1. Ethikvotum

Diese retrospektive Studie wurde von der örtlichen Ethikkommission mit dem Zeichen 17-557-104 genehmigt.

4.2. Patientenkollektiv

Das Kollektiv umfasst Patienten mit einer symptomatischen peripheren AVM, die zwischen Oktober 2011 bis April 2017 einer Embolisationstherapie mit EVOH am Universitätsklinikum Regensburg zugeführt wurden. Die Datenerhebung erfolgte durch die retrospektive Begutachtung sowohl der radiologischen Befunde, als auch der jeweiligen interventionellen Maßnahmen. Die betreffenden Patientenakten wurden, unter Berücksichtigung des digitalen Patientendokumentationssystems MEDOS, eingesehen. Die erfassten Daten wurden in einer Excel-Tabelle (Microsoft Office Excel 2007) zusammengetragen und kategorisiert in: Art der Malformation, Körperregionen, Therapie mit dem jeweiligen Embolisat, der Mengenangabe und der entsprechenden Applikationsform.

4.2.1. Einschlusskriterien

1. Gemeinsam ist allen Patienten mit einer arteriovenösen Malformation eine Therapie mittels des Flüssigembolisates EVOH am interdisziplinären Zentrum für Gefäßanomalien am Universitätsklinikum Regensburg (Leitung zwischen Oktober 2011 und April 2017: Professor Dr. Dr. Walter Wohlgemuth).
2. Das Kollektiv umfasst Patienten mit einer arteriovenösen Malformation an mindestens einer Körperlokalisierung. Patienten mit einer zusätzlichen venösen, lymphatischen und kapillären Malformation sind ebenfalls inkludiert.
3. Patienten mit arteriovenösen Malformationen, die im Zeitraum von Oktober 2011 bis April 2017 mindestens eine Embolisation mittels EVOH erhalten haben, sind Teil der vorliegenden Studie.

4.2.2. Ausschlusskriterien

1. Patienten mit AV-Fisteln und einem Morbus Osler wurden ausgeschlossen.
2. Ferner wurden Patienten mit arteriovenösen Malformationen ausselektiert, die einzig mit einer anderen Embolisationsmöglichkeit, beispielsweise durch Coils, Plugs, Schaum, Sclerogel usw., im Zeitraum von Oktober 2011 bis April 2017 am UKR therapiert wurden.
3. Die Behandlungen der Patienten mit EVOH vor dem o.g. Zeitraum wurden nicht miteinbezogen.

Nach Berücksichtigung aller genannten Kriterien wurden schließlich insgesamt 106 Patienten in der Studie erfasst.

4.2.3. Geschlechterverteilung

Von den 106 Patienten, die in diese Studie inkludiert wurden, sind 40 (40/106; 37,7 %) männlichen (mittleres Lebensalter bei letztem Eingriff: 31,8 Jahre, Median: 31,2 Jahre) und 66 (66/106; 62,3 %) weiblichen Geschlechts (mittleres Lebensalter bei letztem Eingriff: 33,2 Jahre, Median: 30,7 Jahre) (Abbildung 10).

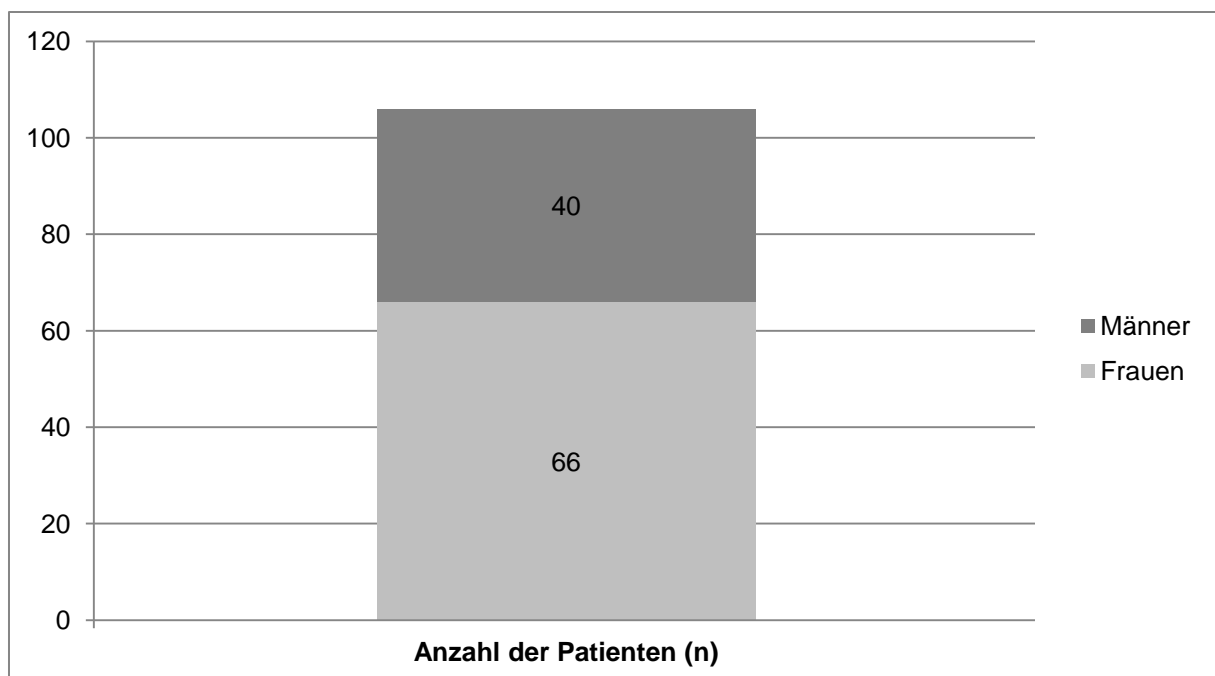


Abbildung 10: Geschlechterverteilung der Patienten

4.2.4. Altersverteilungen

Das mittlere Alter bei Erstmanifestation der AVM lag bei 13,6 Jahren. Bei acht (8/106; 7,5 %) Patienten konnte das Alter der Erstmanifestation nicht festgestellt werden.

Am häufigsten zeigte sich die arteriovenöse Malformation bei Geburt (27/106; 25,5 %). Die nächsten beiden Altersklassen mit den meisten Patientenzahlen liegen im Bereich zwischen 11 und 20 Jahren (20/106; 18,9 %), als auch in der Altersklasse der 21 bis 30-jährigen Patienten (16/106; 15,1 %) (Abbildung 11).

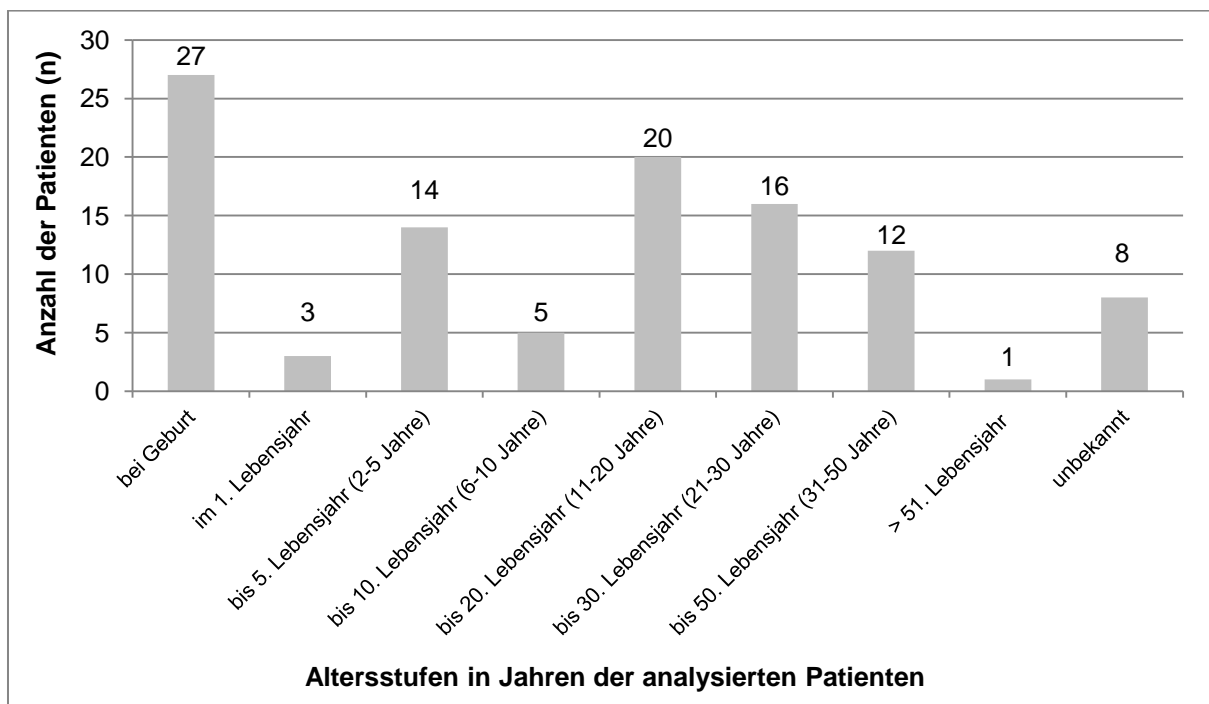


Abbildung 11: Altersverteilung bei Erstmanifestation

Die Altersverteilung bei Erstvorstellung ist in der Altersklasse vom 31. bis 50. Lebensjahr bei 37 (37/106; 34,9 %) Patienten am häufigsten vertreten. Bei 24 (24/106; 22,6 %) Patienten war die Erstvorstellung in der Altersstufe von 21 bis 30 Jahren. Zahlenmäßig mit 20 (20/106; 18,9 %) Patienten folgten der vorig genannten Altersgruppe, die Altersklasse von 11 bis 20 Jahre (Abbildung 12).

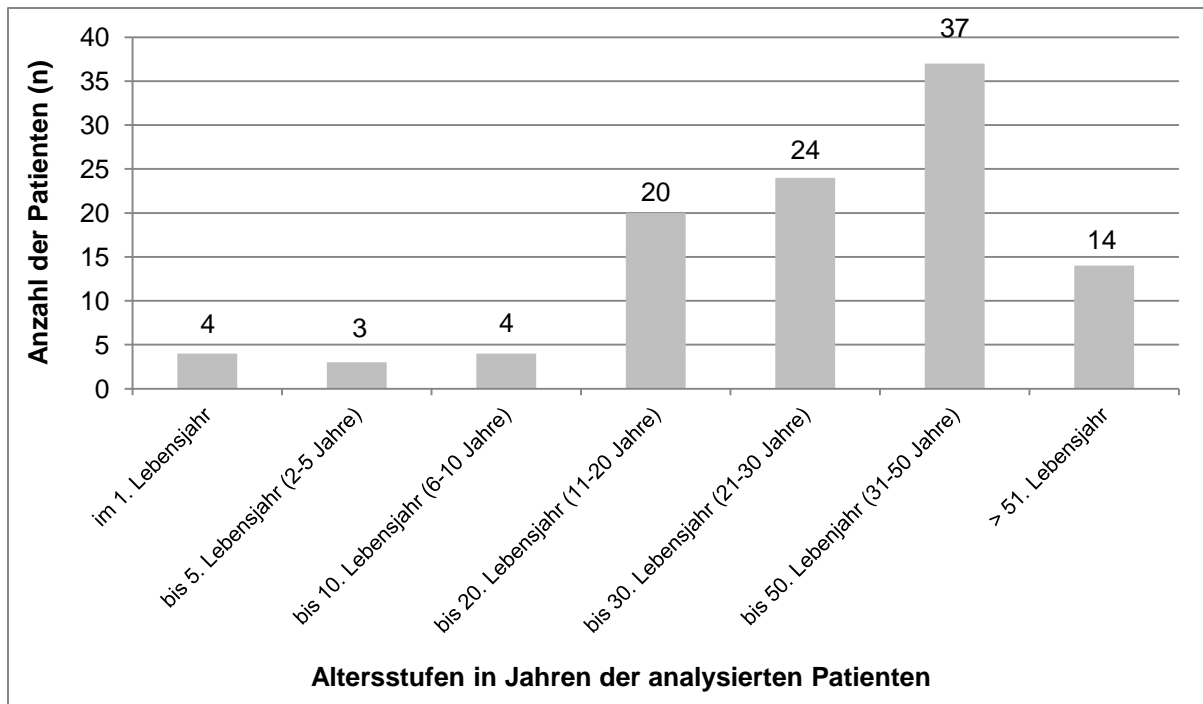


Abbildung 12: Altersverteilung bei Erstvorstellung

4.2.5. Verteilung nach Herkunftsländern

Die meiste Anzahl an Patienten stammt aus Deutschland und dem europäisch/asiatischen Ausland (Abbildung 13).

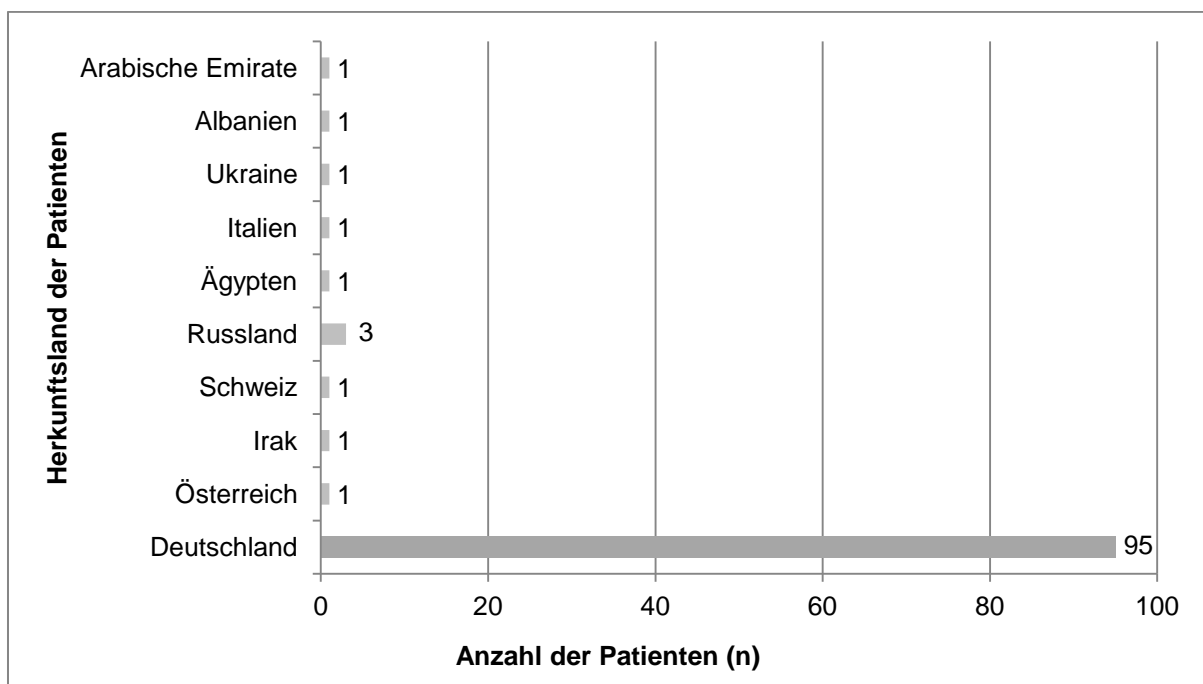


Abbildung 13: Herkunftsländer der Patienten

4.2.6. Verteilung nach Malformationsarten

Von den insgesamt 106 Patienten der Studienpopulation, konnte bei 19 (19/106; 17,9 %) Patienten eine weitere Malformationsart erfasst werden (Abbildung 14). Die unterschiedlichen Kombinationsmöglichkeiten der erfassten Malformationsarten stellen sich folgendermaßen dar: zwei (2/106; 1,9 %) Patienten mit einer AVM in Kombination mit einer VM, LM und KM; vier (4/106; 3,8 %) Patienten mit einer zusätzlichen VM, fünf (5/106; 4,7 %) Patienten mit einer zusätzlichen KM, sowie ein (1/106; 0,9 %) Patient mit einer zusätzlichen VM und KM und ein (1/106; 0,9 %) Patient mit einer VM und einer LM. 93 (93/106; 87,7 %) Patienten haben ausschließlich eine arteriovenöse Malformation (AVM).

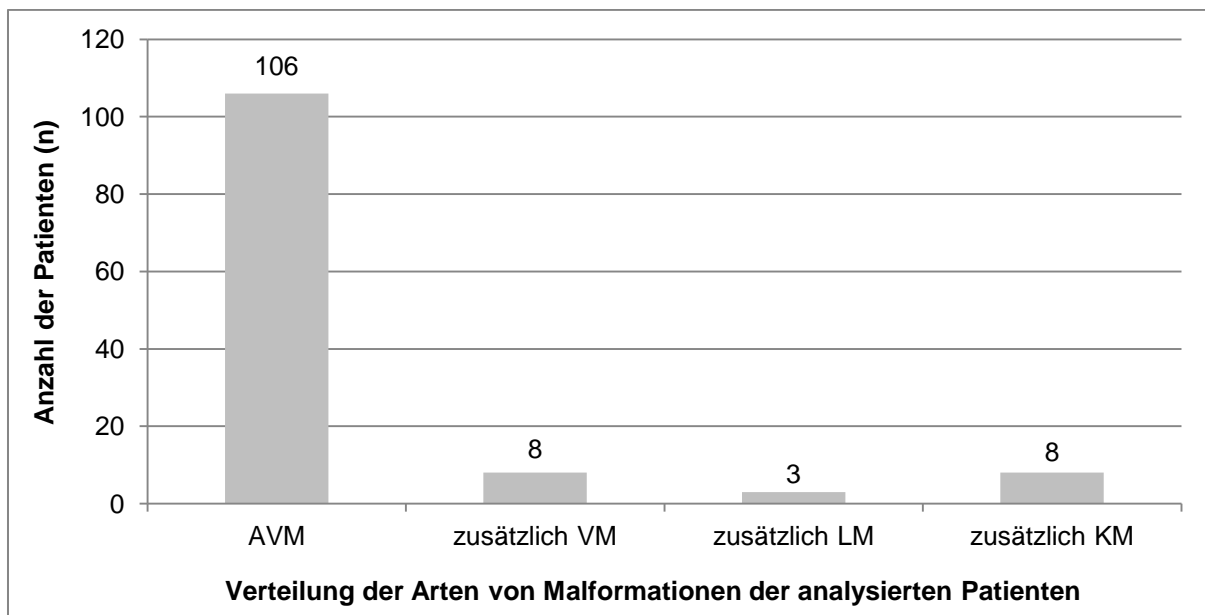


Abbildung 14: Arten von Malformationen nach ihrer Häufigkeitsverteilung

4.2.7. Verteilung nach Lokalisationsorten

Die Lokalisationsorte der arteriovenösen Malformation wurden anatomisch geordnet in die Bereiche: Kopf (15/106; 14,2 %), Hals (4/106; 3,8 %), Obere Extremität (31/106; 29,2 %), Thorax (3/106; 2,8 %), Abdomen (4/106; 3,8 %), Becken (10/106; 9,4 %) und Untere Extremität (42/106; 39,6 %). Die entsprechenden Lokalisationsorte wurden zu größeren Einheiten zusammengefasst. Die Lokalisation Kopf/Hals zählt 19 (19/106; 17,9 %) Patienten. Die Bereiche Thorax, Abdomen und

Becken wurden als Andere Lokalisationen kumuliert; sie zählt insgesamt 16 (16/106; 15,1 %) Patienten (Abbildung 15). Drei (3/106; 2,8 %) Patienten haben zwei Lokalisationen (ein Patient: Kopf/Untere Extremität; ein Patient: Thorax/Abdomen; ein Patient: Obere Extremität/Untere Extremität). Beide sind jeweils mit eingerechnet.

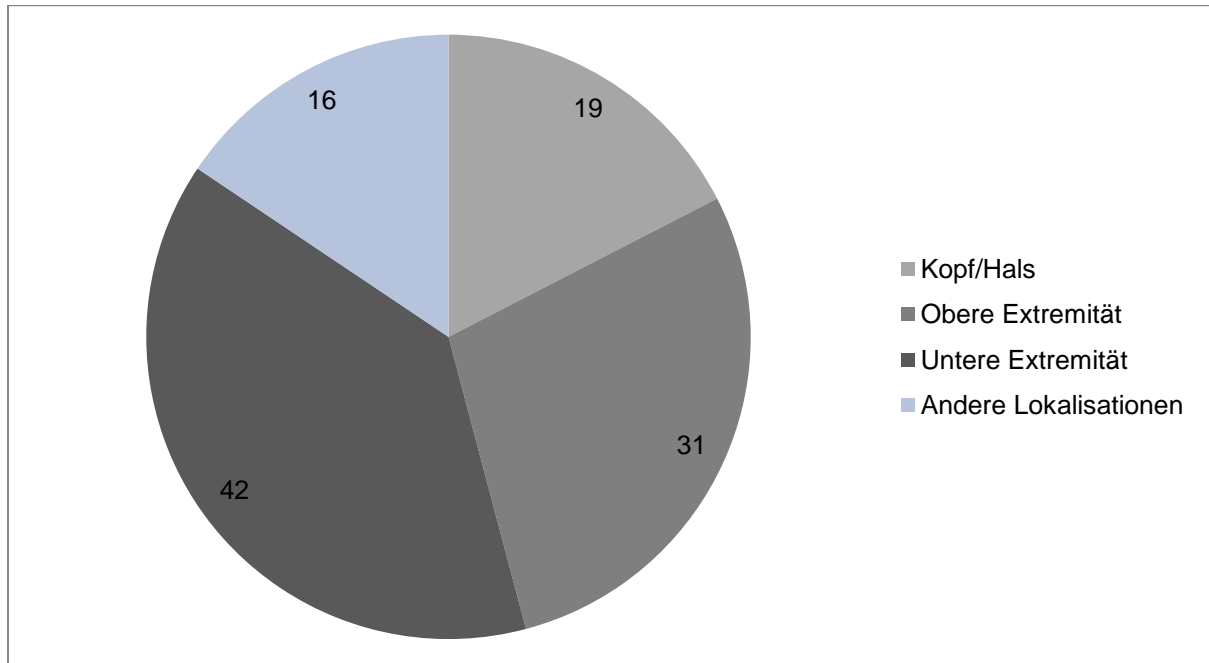


Abbildung 15: Häufigkeitsverteilung der AVM nach Lokalisationsorten

Auch der jeweilige Ort der Läsion wurde weiter differenziert in: oberflächlich (26/106; 24,5 %), muskulär (29/106; 27,4 %) und ossär (20/106; 18,9 %). Die betroffenen ossären Strukturen (17/106; 16,0 %) sind jeweils mit genauer knöcherner Komponente benannt. Eine Kombination aus oberflächlicher und muskulärer Infiltration ist in zehn (10/106; 9,4 %) Fällen vorliegend, eine oberflächliche, muskuläre und ossäre Beteiligung in vier (4/106; 3,8 %) Fällen, eine muskuläre und ossäre Infiltration ist ebenfalls in vier (4/106; 3,8 %) Fällen nachzuweisen. In 56 (56/106; 52,8 %) Fällen ist keine genauere Differenzierung möglich.

4.2.8. Klassifikationsverteilungen

Die klinische Klassifikation der Studienpatienten nach Schobinger (I, II, III, IV) zeigt in Abbildung 16 folgende Häufigkeitsverteilung:

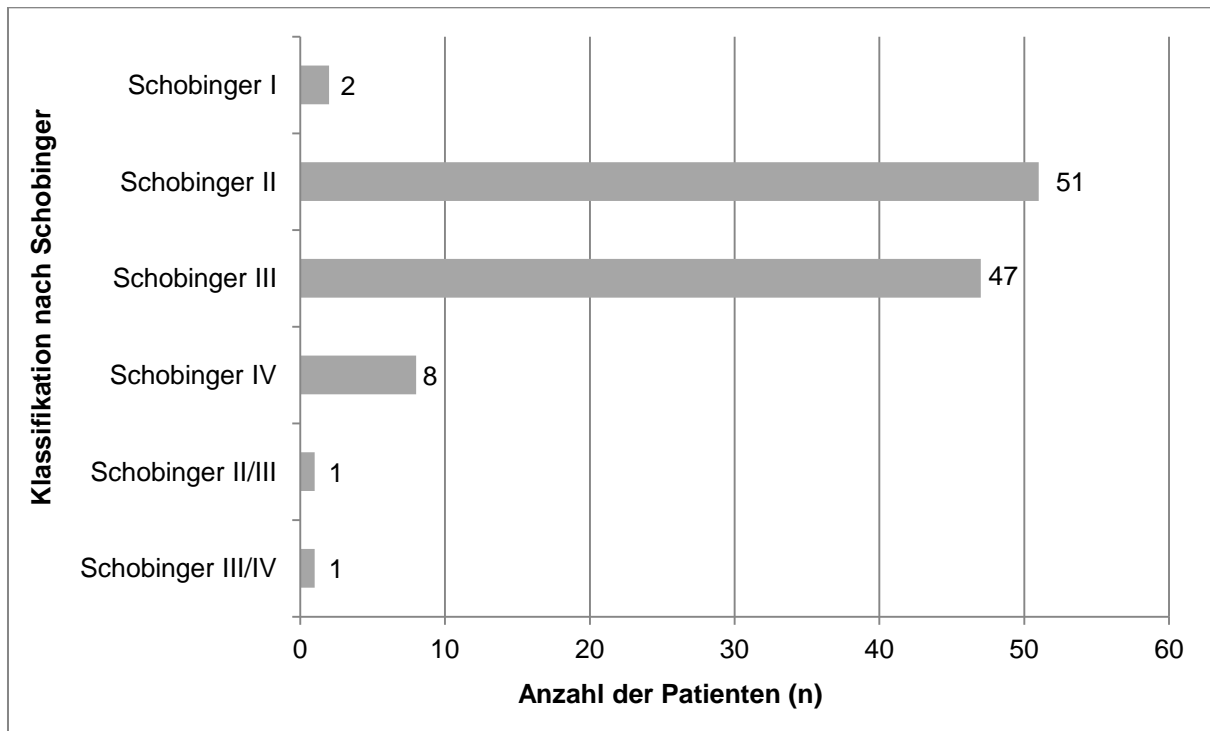


Abbildung 16: Patientenanzahl in der Klassifikation nach Schobinger

Die Häufigkeitsverteilung des Patientenkollektives nach der angiographischen Cho-Klassifikation (I, II, IIIa, IIIb) ist in Abbildung 17 wie folgt:

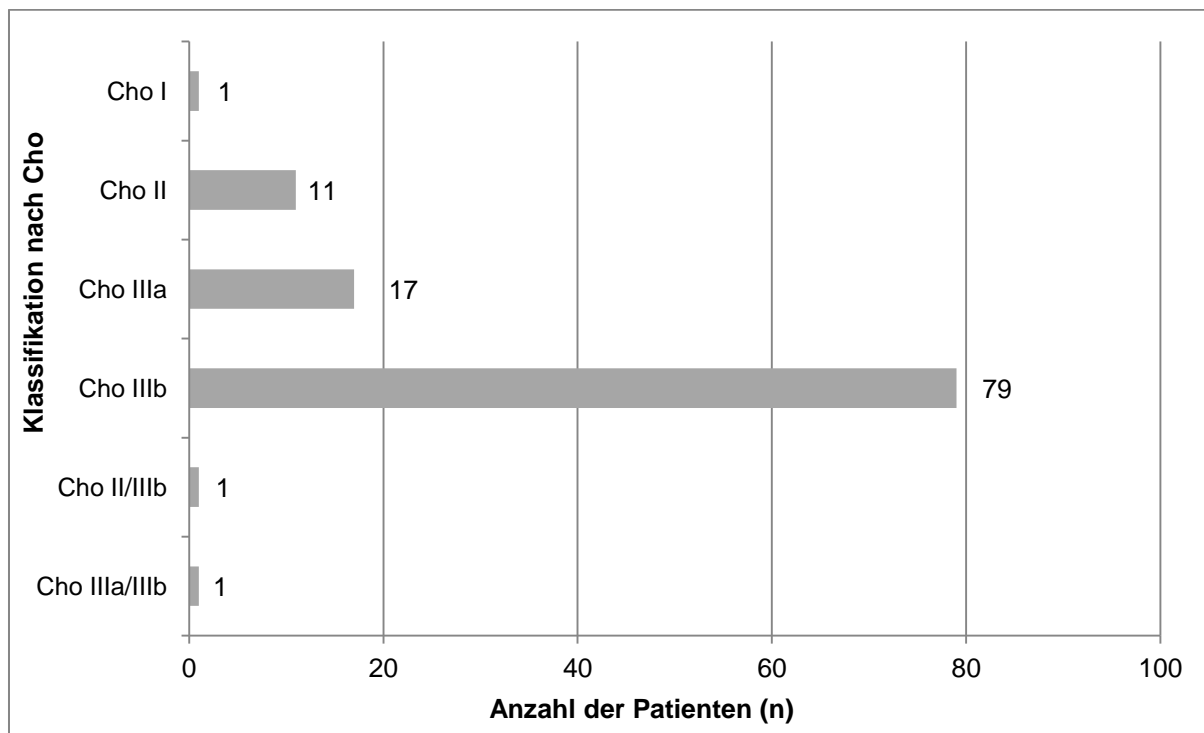


Abbildung 17: Patientenanzahl in der Klassifikation nach Cho

4.2.9. Symptome des Patientenkollektivs

Die Symptome des Patientenkollektivs wurden anhand eines Anamnesebogens erfasst (Tabelle 4). Dieser wurde den Patienten vor Beginn der ersten Intervention zugesandt. Bei fehlendem Fragebogen konnten die vorherrschenden Symptome teils auch aus dem vorhandenen Datensatz entnommen werden. Der Fragebogen bestand aus dichotomen ja/nein Antworten. Einige Aufzählungen der Tabelle 4 sind nicht Inhalt des Anamnesebogens, aber dennoch nennenswerte Begleiterscheinungen der Patienten, die miterfasst wurden. Diese Punkte sind mit * gekennzeichnet.

Tabelle 4: Symptome aus dem Anamnesebogen des Patientenkollektivs

* nicht Bestandteil des Anamnesebogens

Symptome	n	%
Schwellung	81	76,4
Pulsieren/Schwirren	68	64,2
Schmerzen	68	64,2
Schweregefühl	24	22,6
Ermüdung	20	18,9
Kältegefühl	6	5,7
Wärmegefühl	63	59,4
Kribbeln/Brennen	38	35,8
Taubheit	22	20,8
Nervenlähmung	4	3,8
Spitzfuß	1	0,9
Probleme beim Gehen	24	22,6
Probleme beim Sitzen/Stehen	29	27,4
Bewegung im Gelenk eingeschränkt	14	13,2
Blutungen	38	35,8
Ulzerationen	25	23,6
Nekrosen	13	12,3
Flow-related aneurysm*	42	39,6
Herzeitvolumen (HZV)*	5	4,7
Herzinsuffizienz*	2	1,9
Extremitätendifferenz	44	41,5
Obere Extremität	16	15,1
Untere Extremität	28	26,4
Beckenschiefstand	23	21,7
Skoliose	25	23,6
Fraktur*	6	5,7
Krampfadern sichtbar	45	42,5
Verfärbung	63	59,4
Verdickung/Schwellung/Vorwölbung	65	61,3
Tiefe Venenthrombose (TVT)	5	4,7
Lungenarterienembolie (LAE)	2	1,9
Bläschen mit Flüssigkeit	7	6,6
Blutige Flüssigkeit	13	12,3
Entzündungen	17	16,0
Epiphysiodese*	10	9,4
Anamnesebogen	89	84,0

4.3. Durchführung der Intervention

Je nach betroffener Körperlokalisierung und je nach Größe der Gefäßmalformation wurden die Interventionen in Lokalanästhesie oder unter Intubationsnarkose (ITN) durchgeführt. Anhand der digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) konnte initial eine Darstellung der Gefäßarchitektur und eine detaillierte Beurteilung der Gefäßmalformation erzielt werden. In minimal invasiver Technik ist es möglich, durch die Punktion der Leiste über Einführung eines Katheters, eine Navigation an die zu embolisierende Pathologie zu erreichen. Unterschiedliche Größen und Konfigurationen des Katheters ermöglichen eine gezielte und effiziente Vorgehensweise am Zielgefäß. Das Embolisat Onyx kann nun mittels des Katheters an die zu okkludierende Position gebracht werden. Die zu Beginn genannte Plug-and-Push-Technik ermöglicht ein sicheres Embolisationsverfahren. Die Applikation des Embolisates ist sowohl durch transarterielle, als auch direkte oder transvenöse Injektion durchführbar (Abbildung 18). Alle verwendeten Materialien der Intervention wurden anhand der Angiographiebefunde dokumentiert.

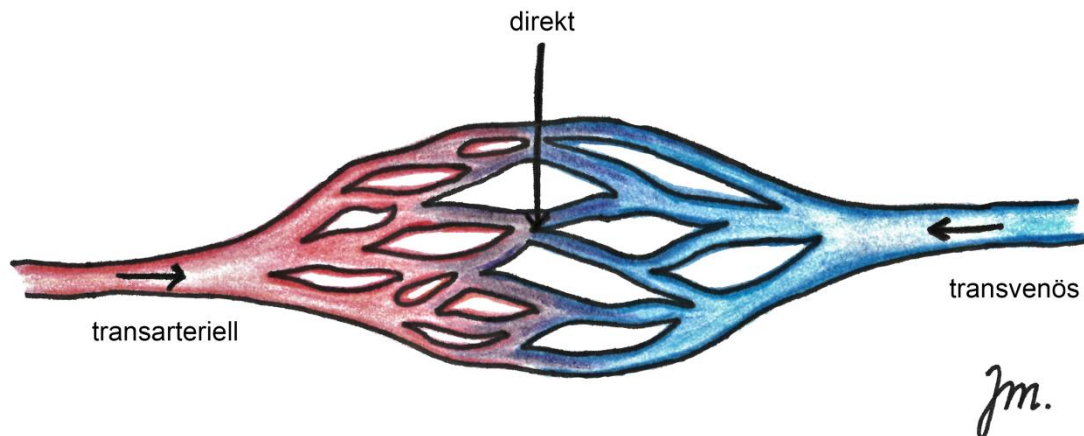


Abbildung 18: Applikationsformen von EVOH. Der Nidus der Gefäßmalformation kann über einen transarteriellen, transvenösen oder direkten Zugang embolisiert werden. Häufig wird ein transarterielles Verfahren gewählt.

(Eigene Zeichnung von J. K. Müller, modifiziert nach Abbildung von Prof. Dr. R. Müller-Wille.)

4.4. Analyse des angiographischen Embolisierungsergebnisses (Technischer Erfolg)

Der angiographische Erfolg der Embolisierungstherapie wurde postinterventionell für jeden einzelnen Eingriff beurteilt. Der radiologische Verschluss in Prozentangaben in der angiographischen Abschlusskontrolle wurde anhand der digitalen Subtraktionsangiographie ermittelt (Beurteilung durch Prof. Dr. René Müller-Wille). Die Bewertung der Okklusionsrate in Prozentangaben erfolgte in Abstufungen von 5 % (Range: min. 10 % - max. 100 %). Ein Gesamtergebnis der Okklusion pro Patient ergab sich aus dem zuletzt ermittelten prozentualen Anteil des Verschlusses.

4.5. Analyse des klinischen Ergebnisses (Klinischer Erfolg)

Retrospektiv wurde der klinische Erfolg in vier Kategorien eingeteilt: Heilung, Verbesserung, Gleichbleiben und Verschlechterung. Die Einordnung jedes einzelnen Patienten erfolgte durch Prof. Dr. Dr. Walter Wohlgemuth und Prof. Dr. René Müller-Wille auf Basis der über die Patienten vorliegenden Informationen. Diese Daten wurden in persönlichen Ambulanzterminen zur Verlaufskontrolle, in schriftlich dokumentierten Telefonaten und über E-Mail-Korrespondenzen erhoben. Aus diesen Informationsquellen ergab sich letztlich die Differenzierung in die entsprechenden Kategorien. Sie spiegelt den klinischen Erfolg der Embolisationstherapie unter EVOH zum Zeitpunkt des letzten Kontakts wider.

4.6. Analyse der Komplikationen nach Embolisation mit EVOH

Die Einteilung der Komplikationen bei vaskulären Interventionen erfolgt gemäß der Minor- und Major-Kriterien. Die von der Society of Interventional Radiology (SIR) verfassten Kriterien sind in Tabelle 5 veranschaulicht [71]:

Tabelle 5: Klassifikation der Komplikationen der SIR in modifizierter Form [28, 65, 71].

Minor-Komplikationen	
A	keine Therapie, keine Konsequenzen
B	begleitende symptomatische Therapie, Beobachtung, keine Konsequenzen
Major-Komplikationen	
C	kausale Therapie, unplanmäßig erhöhter Behandlungsaufwand nach Therapie
D	Intensivtherapie, therapeutischer Zweiteingriff
E	bleibende Folgen nach dem Eingriff
F	Tod

Die Komplikationen der Patienten des Kollektivs wurden entweder im weiteren Verlauf im Rahmen zusätzlicher interventioneller Eingriffe erfasst oder über eine Kontaktaufnahme seitens des Patienten per E-Mail. Das Ausmaß der jeweiligen Komplikation, sowie die genaue Lokalisation waren in allen dokumentierten Fällen eruierbar.

5. Ergebnisse

5.1. Technischer Erfolg der Embolisation

Bei 106 Patienten erfolgten insgesamt 264 Embolisationssitzungen (im Schnitt 2,5 Interventionssitzungen pro Patient), dabei sind zusätzliche Embolisationsmaterialien wie Coils und Plugs, sowie andere Flüssigembolisate inbegriffen. 234 (234/264; 88,6 %) Interventionen erfolgten ausschließlich mit EVOH (durchschnittlich 2,2 Interventionssitzungen pro Patient; eine bis max. sieben Sitzungen pro Patient wurden durchgeführt, siehe Abbildung 19). Des Weiteren kam in 231 (231/234; 98,7 %) Interventionen Onyx zur Anwendung; in elf (11/234; 4,7 %) Interventionen wurde Squid verwendet.

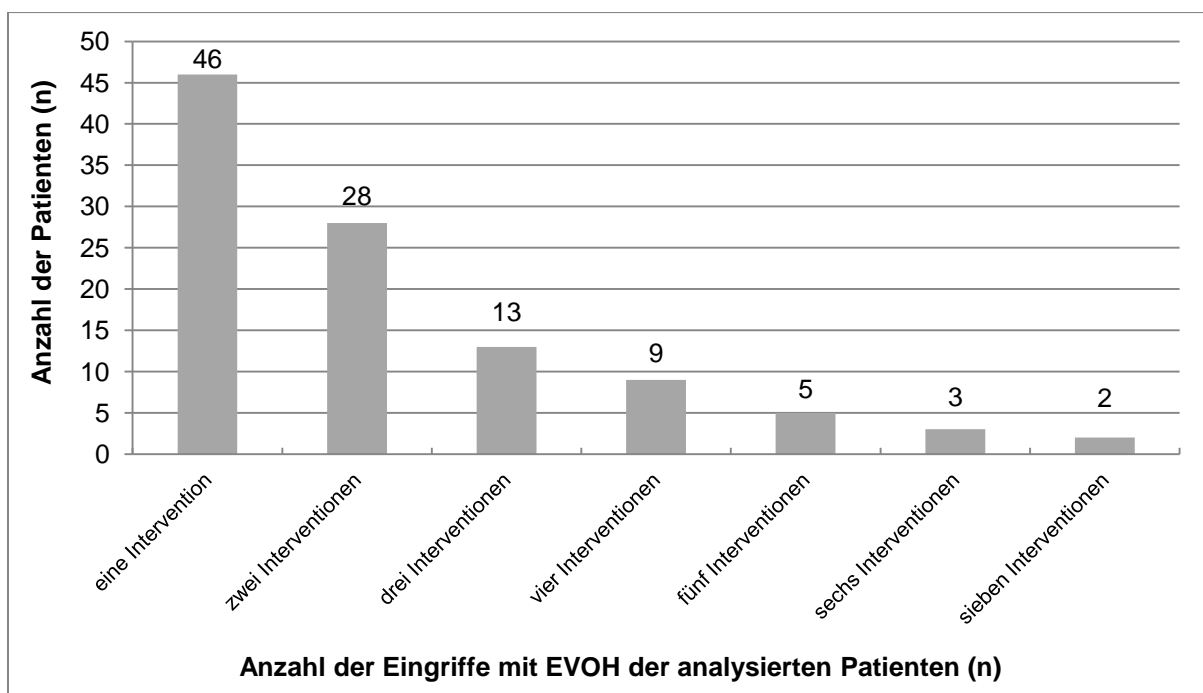


Abbildung 19: Anzahl der Interventionen mit EVOH

Sowohl die Gesamt mengen an Onyx und Squid der einzelnen Konzentrationen, als auch die Applikationsformen sind - in einer Zusammenfassung der gesamten Daten gesehen - Bestandteil des vorhandenen Datensatzes.

Von den 106 Patienten der Studienpopulation wurden 96 (96/106; 90,6 %) ausschließlich mit dem Embolisat Onyx und zwei (2/106; 1,9 %) Patienten ausschließlich mit dem Embolisat Squid therapiert. Bei acht (8/106; 7,5 %) Patienten fanden beide Flüssigembolisate Verwendung. Die beiden Diagramme zeigen im Überblick die Anzahl an Patienten, die mit den EVOH Präparaten in den jeweiligen Konzentrationen therapiert wurden (Abbildungen 20 und 21).

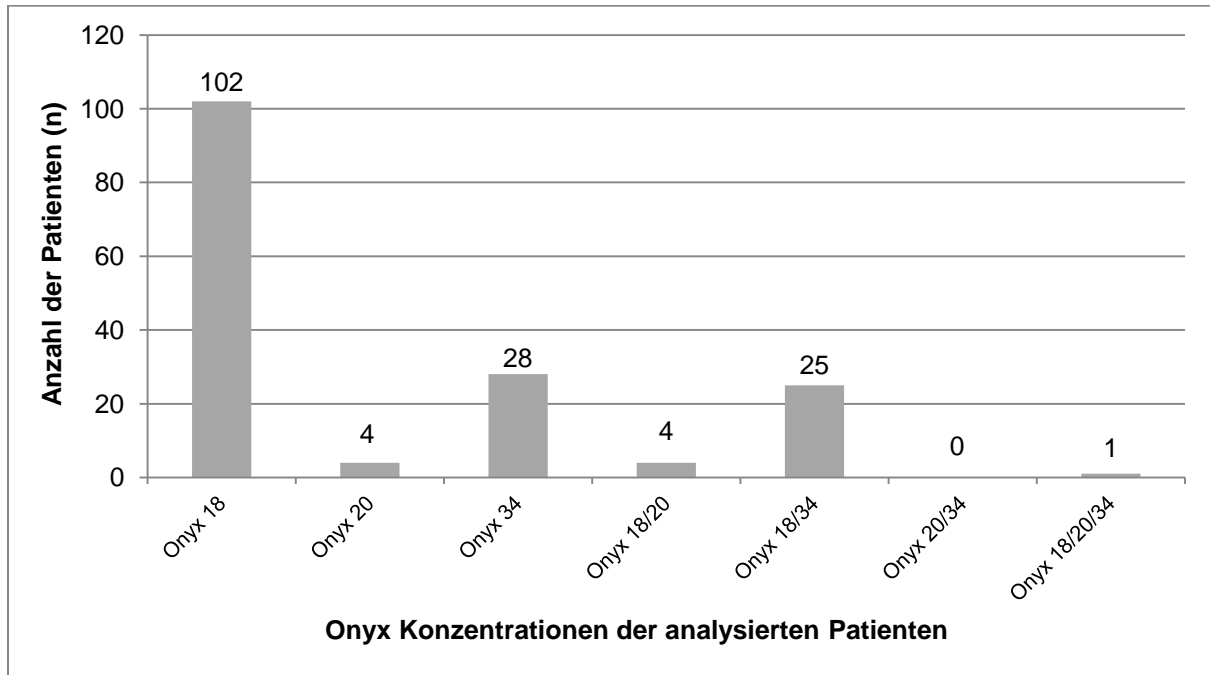


Abbildung 20: Differenzierung der Onyx Konzentrationen

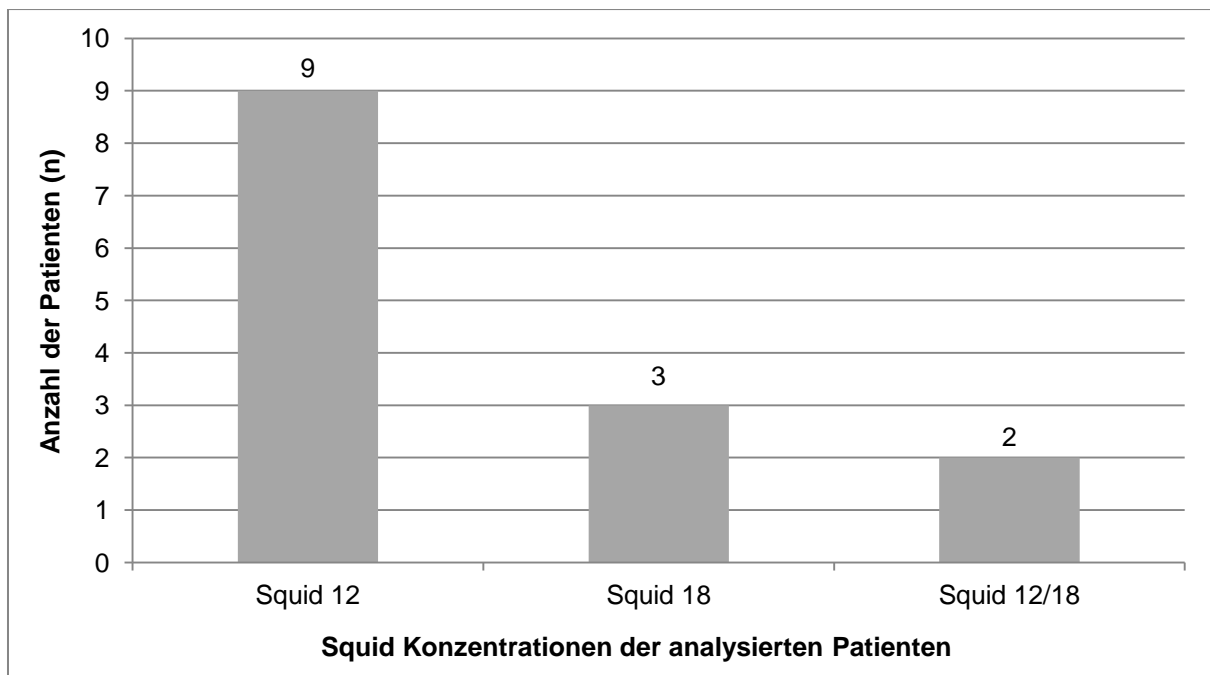


Abbildung 21: Differenzierung der Squid Konzentrationen

Das Präparat Onyx wurde in 114 (114/231; 49,4 %) Fällen arteriell, in 48 (48/231; 20,8 %) Fällen direkt und in 35 (35/231; 15,2 %) Fällen retrograd venös appliziert. Für das Präparat Squid treffen folgende Angaben zu: Squid wurde in fünf (5/11; 45,5 %) Fällen arteriell, zwei (2/11; 18,2 %) Mal direkt und zwei (2/11; 18,2 %) Mal retrograd venös injiziert.

Die Gesamtmenge der drei verwendeten Onyxkonzentrationen für alle stattgefundenen Interventionen betrug 2622,4 ml. Davon wurden 2479,5 ml Onyx 18, 19,2 ml Onyx 20 und 123,7 ml Onyx 34 appliziert. Die Menge an insgesamt verwendetem Squid bei allen Patienten beträgt 64,8 ml. Davon wurden 49,2 ml Squid 12 und 15,6 ml Squid 18 appliziert. In der Übersicht (Tabelle 6) sind die Anzahl der Interventionen und die Applikationsform des Embolisates zu sehen.

Tabelle 6: Anzahl der Interventionen und Applikationsform gesamt

Embolisation	n (Anzahl)
Onyx 18	227
Onyx 20	5
Onyx 34	29
Arteriell	114
Retrograd venös	35
Direkt	48
Squid 12	10
Squid 18	3
Arteriell	5
Retrograd venös	2
Direkt	2

Insgesamt wurden bei 106 Patienten 2687,2 ml EVOH injiziert. Die minimal verabreichte Menge an verwendetem EVOH in einer einzelnen Sitzung am Patienten liegt bei 0,6 ml, die maximal applizierte Menge EVOH in einer einzelnen Sitzung beträgt 72,0 ml. Durchschnittlich hat jeder Patient 25,4 ml EVOH erhalten. Tabelle 7 zeigt die Differenzierung nach Lokalisationen, sowie die Geschlechterverteilung und Therapie mit EVOH im Gesamtüberblick:

Tabelle 7: Differenzierung nach Lokalisationen, sowie Geschlechterverteilung und Therapie mit EVOH
 *3 Patienten haben 2 Lokalisationen, beide jeweils mit eingerechnet.

Lokalisation	n (gesamt)	% (gesamt)	♀	♂	n (Behandelte Patienten)	EVOH (ml)	EVOH (Durchschnitt ml)	EVOH (min-max ml)
Kopf*/Hals	19	17,9	9	10	19	322,5	17,0	1,2-50,4
Obere Extremität*	31	29,2	23	8	31	534,3	17,2	0,6-33,6
Untere Extremität*	42	39,6	27	15	42	1277,7	30,4	1,3-50,4
Andere Lokalisationen	16	15,1	8	8	16	569,5	35,6	1,5-72,0

Der technische Erfolg der Embolisation mit einem angiographischen Verschluss von 100 % konnte bei 24 (24/106; 22,6 %) Patienten erreicht werden. Bei 35 (35/106; 33,0 %) wurde eine Okklusionsrate von 80-99 % erzielt. Im weiteren Verlauf wurde bei zwölf (12/106; 11,3 %) Patienten ein prozentualer Verschluss von 60-79 %, bei 18 (18/106; 17,0 %) Patienten ein Verschluss von 40-59 % und bei weiteren zwölf (12/106; 11,3 %) Patienten eine Verschlussrate von 20-39 % erwirkt. Die Gruppe der Patienten mit dem anteilmäßig geringsten Verschluss von 10-19 % wurde bei fünf (5/106; 4,7 %) Patienten dokumentiert. Der durchschnittliche Wert aller Patienten bezüglich der angiographischen Abschlusskontrolle ergab einen Wert von 71 % (Range: min. 10 % - max. 100 %).

5.2. Klinischer Erfolg der Embolisation

Die Abbildung 22 zeigt, dass 41 (41/90; 45,6 %) Patienten zum Abschluss der Studienarbeit eine Verbesserung und 33 (33/90; 36,7 %) Patienten eine Heilung erfahren haben. Gesamt ist somit der Anteil an erfolgreichen Therapieergebnissen (Heilung/Verbesserung) bei 82,2 % (74/90) der Patienten zu vermerken. In 14 (14/90; 15,6 %) Fällen ist eine gleichbleibende Symptomatik erkennbar, bei zwei (2/90; 2,2 %) Patienten ist eine Verschlechterung zu verzeichnen. 16 (16/106; 15,1 %) Patienten haben ein unbekanntes klinisches Ergebnis.

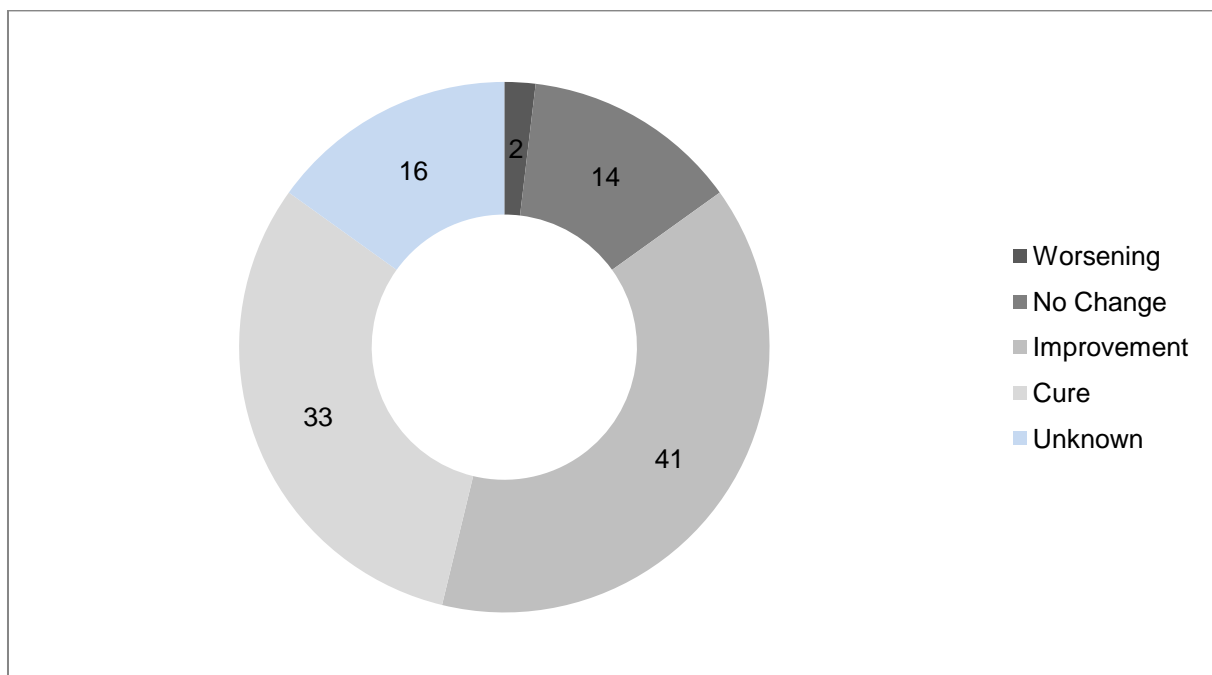


Abbildung 22: Klinischer Erfolg der Therapie mit EVOH der analysierten Patienten

In zwei (2/106; 1,9 %) Fällen starben die Patienten, unabhängig von der Embolisationstherapie. Auch dies wurde mit aufgenommen, sowie das Todesdatum und die Todesursache, falls vorhanden.

5.3. Technischer und klinischer Erfolg nach Körperregionen

Kopf/Hals

Von den insgesamt 106 Patienten haben 19 (19/106; 17,9 %) eine AVM in der Kopf/Hals Region (9 weiblich, 10 männlich; Durchschnittsalter Erstmanifestation 11,0 Jahre). Eine Kombination der Malformationsarten lag in zwei (2/19; 10,5 %) Fällen vor. Eine (1/19; 5,3 %) zusätzliche venöse und eine (1/19; 5,3 %) additive kapilläre Malformation sind zu verzeichnen. Neben der Lokalisation am Kopf/Hals ist bei einem (1/19; 5,3 %) Patienten eine weitere Lokalisation an der Unteren Extremität vorhanden. An der Lokalisation Hals (n= 4) haben zwei (2/4; 50 %) Patienten links die AVM und zwei (2/4; 50 %) Patienten rechts die AVM.

Die Tabelle zeigt eine detaillierte Differenzierung an der Lokalisation Kopf (Tabelle 8).

Tabelle 8: Differenzierung an der Lokalisation Kopf (n= 15)

Lokalisation	n	%
Kopf	15	100,0
Rechts	10	66,7
Links	5	33,3
Stirn/Schläfe	3	20,0
Orbita	3	20,0
Gesicht	9	60,0
Occipital	1	6,7

Der Mittelwert der Erstvorstellung liegt bei allen 19 Patienten bei 24,8 Jahren. Die erste Intervention wurde durchschnittlich mit 25,3 Jahren durchgeführt.

Die Anzahl der Eingriffe pro Patient beträgt maximal sechs. Von den 19 Patienten fand in einem (1/19; 5,3 %) Fall eine notfallmäßige Intervention statt.

Die insgesamt verwendete Menge an EVOH an der Lokalisation Kopf/Hals betrug 322,5 ml, davon 318,9 ml Onyx gesamt und 3,6 ml Squid (Tabelle 9).

Tabelle 9: EVOH und Applikationsform an der Lokalisation Kopf/Hals

Embolisation	ml	n
Onyx 18	305,7	30
Onyx 20	-	-
Onyx 34	13,2	5
Onyx gesamt	318,9	-
Arteriell	-	21
Retrograd venös	-	3
Direkt	-	4
Squid 12	-	-
Squid 18	3,6	1
Squid gesamt	3,6	-
Arteriell	-	1
Retrograd venös	-	-
Direkt	-	-
EVOH ml gesamt	322,5	-
Max. ml EVOH pro Eingriff	50,4	-
EVOH Eingriffe gesamt	-	32

Der technische Erfolg der Embolisation im Sinne des prozentualen angiographischen Verschlusses liegt in sieben (7/19; 36,8 %) Fällen bei 100 %. Der Großteil der Patienten aus der Kopf/Hals Region hat eine Okklusionsrate von 80-99 %. Zehn (10/19; 52,6 %) Patienten haben diese Rate vorzuweisen. Ein (1/19; 5,3 %) Patient fällt in die Kategorie von 60-79 %, ein (1/19; 5,3 %) weiterer Patient hat eine finale Verschlussrate von 20-39 %. Die verbleibenden Okklusionsabstufungen sind nicht vertreten. Der durchschnittliche Wert aller 19 Patienten in angiographischer Hinsicht liegt bei 89,4 %.

Der klinische Erfolg bei Patienten mit einer Heilung der AVM lag bei einer Anzahl von 13 (13/17; 76,5 %), mit Verbesserung der Symptome bei drei (3/17; 17,6 %), eine gleichbleibende Symptomatik ist bei einem (1/17; 5,9 %) Patienten der Fall; eine Verschlechterung lag bei keinem der Patienten vor. In zwei (2/19; 10,5 %) Fällen ist das klinische Ergebnis unbekannt.

Abbildung 23 zeigt den Zusammenhang zwischen der angiographischen Verschlussrate und dem klinischen Erfolg. Hier fällt auf, dass die klinischen Ergebnisse im Sinne einer Heilung und Verbesserung der Beschwerden konkordant zu einer Verschlussrate von 80-100 % sind.

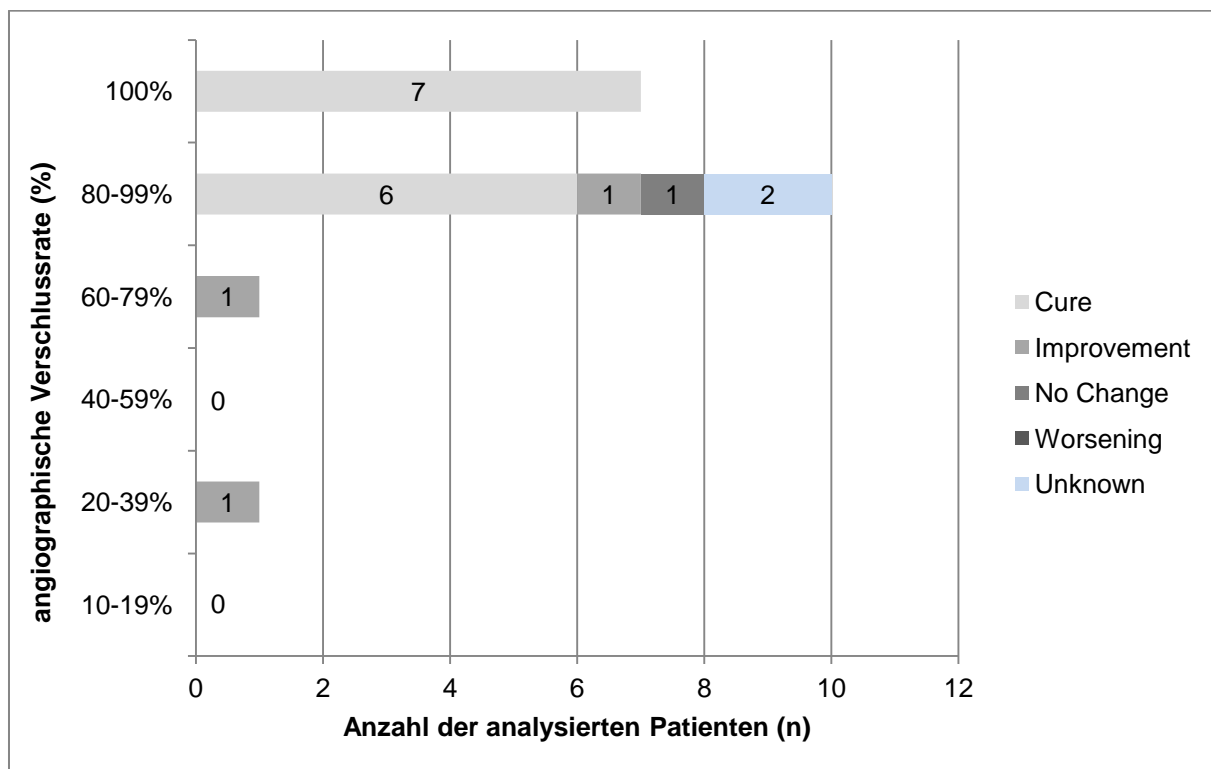


Abbildung 23: Darstellung der angiographischen Verschlussrate und des klinischen Erfolgs an der Lokalisation Kopf/Hals

Obere Extremität

Die zweithäufigste Zahl an Patienten in dieser Studie ist im Bereich der Oberen Extremität vorzufinden. Von den insgesamt 106 Studienteilnehmern haben 31 (31/106; 29,2 %) eine Malformation im Bereich der Oberen Extremität (23 weiblich, 8 männlich; Durchschnittsalter Erstmanifestation 16,1 Jahre). Drei (3/31; 9,7 %) Patienten aus dieser Population haben eine Kombination der Malformationen. Davon haben zwei (2/31; 6,5 %) Patienten eine zusätzliche kapilläre Malformation und ein (1/31; 3,2 %) Patient hat zusätzlich eine venöse Malformation. Eine weitere Lokalisation an der Unteren Extremität ist bei einem (1/31; 3,2 %) Patienten nachzuweisen.

Die Differenzierung der Lokalisation Obere Extremität zeigt Tabelle 10:

Tabelle 10: Differenzierung an der Lokalisation Obere Extremität (n= 31)

Lokalisation	n	%
Obere Extremität	31	100,0
Rechts	13	41,9
Links	18	58,1
Schulter	4	12,9
Oberarm	4	12,9
Ellbogen	3	9,7
Unterarm	9	29,0
Handgelenk	12	38,7
Handwurzel	22	71,0
Digitus I	5	16,1
Digitus II	7	22,6
Digitus III	12	38,7
Digitus IV	7	22,6
Digitus V	2	6,5

Das Alter der Erstvorstellung liegt im Mittel bei 36,5 Jahren, das Durchschnittsalter bei der ersten Intervention bei 37,4 Jahren.

Interventionen pro Patient sind im Bereich der Oberen Extremität maximal sieben zu verzeichnen; es gab einen (1/31; 3,2 %) notfallmäßigen Eingriff.

Die gesamte Menge an verwendetem EVOH an der Oberen Extremität betrug 534,3 ml, wovon anteilmäßig 527,1 ml Onyx und 7,2 ml Squid zu nennen sind (Tabelle 11).

Tabelle 11: EVOH und Applikationsform an der Lokalisation Obere Extremität

Embolisation	ml	n
Onyx 18	516,5	58
Onyx 20	3,6	1
Onyx 34	7,0	4
Onyx gesamt	527,1	-
Arteriell	-	20
Retrograd venös	-	8
Direkt	-	25
Squid 12	7,2	2
Squid 18	-	-
Squid gesamt	7,2	-
Arteriell	-	1
Retrograd venös	-	-
Direkt	-	1
EVOH ml gesamt	534,3	-
Max. ml EVOH pro Eingriff	33,6	-
EVOH Eingriffe gesamt	-	60

Der technische Erfolg zeigt, dass bei fünf (5/31; 16,1 %) Patienten ein Verschluss von 100 % erreicht wurde, bei ebenfalls fünf (5/31; 16,1 %) Patienten ist ein Verschluss von 80-99 % ersichtlich. Eine Rate im Bereich von 60-79 % haben drei (3/31; 9,7 %) Patienten, sowie sieben (7/31; 22,6 %) Patienten eine Okklusion von 40-59 %. Der Hauptteil der Patienten dieser Lokalisation ist im Bereich von 20-39 % dokumentiert. In acht (8/31; 25,8 %) Fällen ist diese Abstufung nachzuweisen. Eine 10-19 % -ige Okklusion haben anteilmäßig drei (3/31; 9,7 %) Patienten. Der angiographische Durchschnittswert liegt bei 54,4 %.

Eine klinische Heilung konnten sieben (7/27; 25,9 %) Patienten erfahren. Eine Verbesserung konnte bei zwölf (12/27; 44,4 %) Patienten erzielt werden; ein Gleichbleiben der Symptomatik war bei sieben (7/27; 25,9 %) Patienten und eine Verschlechterung war bei einem (1/27; 3,7 %) Patienten zu beklagen. Bei vier (4/31; 12,9 %) Patienten ist das Ergebnis der Eingriffe unbekannt.

Die unten stehende Abbildung 24 veranschaulicht graphisch, dass die Heilungsrate der Patienten mit zunehmendem Okklusionsgrad proportional ansteigt. Eine Verbesserung der Symptome ist auch im unteren Okklusionsgrad an der Lokalisation Obere Extremität zu finden.

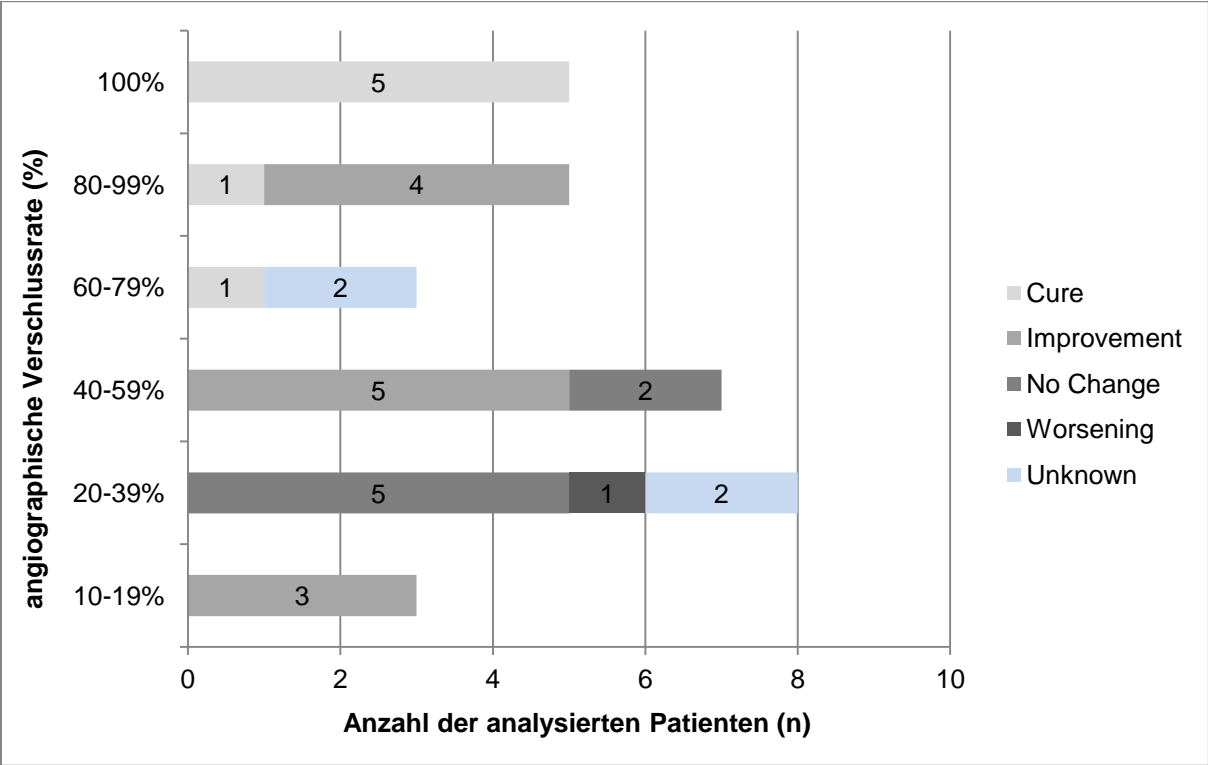


Abbildung 24: Darstellung der angiographischen Verschlussrate und des klinischen Erfolgs an der Lokalisation Obere Extremität

Untere Extremität

Von den insgesamt 106 Patienten, die in die Studie inkludiert wurden, haben die meisten der Patienten eine arteriovenöse Veränderung im Bereich der Unteren Extremität. Die Anzahl der Erkrankten liegt bei 42 (27 weiblich, 15 männlich; Durchschnittsalter Erstmanifestation 8,4 Jahre). Das kombinierte Auftreten von Gefäßmalformationen ist in mehreren Fällen zu verzeichnen. Die venöse Malformation tritt bei fünf (5/42; 11,9 %) Patienten, die lymphatische Malformation bei zwei (2/42; 4,8 %) Patienten und die kapilläre Malformation wiederum bei fünf (5/42; 11,9 %) Patienten zusätzlich auf.

Andere Lokalisationsorte betreffen eine (1/42; 2,4 %) weitere AVM am Kopf und eine (1/42; 2,4 %) an der Oberen Extremität.

Die unterschiedlichen anatomischen Bereiche sind genauer differenziert in Tabelle 12.

Tabelle 12: Differenzierung an der Lokalisation Untere Extremität (n= 42)

Lokalisation	n	%
Untere Extremität	42	100,0
Rechts	23	54,8
Links	20	47,6
Beidseits	1	2,4
Hüftgelenk	12	28,6
Oberschenkel	17	40,5
Knie	19	45,2
Unterschenkel	27	64,3
Sprunggelenk	15	35,7
Fußwurzel	11	26,2
Digitus I	2	4,8
Digitus II	3	7,1
Digitus III	2	4,8
Digitus IV	2	4,8
Digitus V	-	-
Fußsohle	-	-

Das Alter der Erstvorstellung liegt im Mittel bei 24,4 Jahren. Für die erste Intervention wurde das durchschnittliche Alter mit 24,9 Jahren angegeben.

Die maximale Anzahl an Interventionen an dieser Lokalisation wurde mit sieben ermittelt. Notfalleingriffe fanden keine statt.

Insgesamt kamen an der Lokalisation Untere Extremität 1277,7 ml EVOH zur Anwendung. Davon wurden 1247,7 ml Onyx und 30,0 ml Squid appliziert (Tabelle 13).

Tabelle 13: EVOH und Applikationsform an der Lokalisation Untere Extremität

Embolisation	ml	n
Onyx 18	1179,3	117
Onyx 20	9,6	2
Onyx 34	58,8	11
Onyx gesamt	1247,7	-
Arteriell	-	60
Retrograd venös	-	17
Direkt	-	18
Squid 12	18,0	4
Squid 18	12,0	2
Squid gesamt	30,0	-
Arteriell	-	2
Retrograd venös	-	1
Direkt	-	-
EVOH ml gesamt	1277,7	-
Max. ml EVOH pro Eingriff	50,4	-
EVOH Eingriffe gesamt	-	118

Durchschnittlich lag die angiographische Erfolgsrate bei 67,6 %. Bei sechs (6/42; 14,3 %) Patienten konnte ein Verschluss zu 100 % nachgewiesen werden. Mit dem zahlenmäßig größten Anteil von 14 (14/42; 33,3 %) Patienten konnte eine Okklusion von 80-99 % erreicht werden. In sechs (6/42; 14,3 %) Fällen lag die Verschlussrate bei 60-79 %, bei weiteren zehn (10/42; 23,8 %) Patienten lag sie bei 40-59 %. Es konnten vier (4/42; 9,5 %) Fälle in der Kategorie von 20-39 % verzeichnet werden und im Bereich von 10-19 % sind zwei (2/42; 4,8 %) Patienten dokumentarisch festgehalten.

Sieben (7/35; 20,0 %) Patienten waren nach der Intervention vollständig beschwerdefrei, 21 (21/35; 60,0 %) haben eine Verbesserung der Beschwerdesymptomatik erfahren, bei sechs (6/35; 17,1 %) Patienten blieb es bei einer Stagnation der Beschwerden und bei einem (1/35; 2,9 %) der Patienten manifestierte sich eine Verschlechterung der Symptomatik. Von den insgesamt 42 Patienten sind in sieben (7/42; 16,7 %) Fällen die Ergebnisse nicht feststellbar.

In der Abbildung 25 ist erkennbar, dass mit steigendem Okklusionsgrad der klinische Erfolg der Therapie kontinuierlich ansteigt. Einzige Ausnahme stellt der Verschlussbereich von 60-79 % dar, in welcher ein Einbruch der Beschwerdeverbesserung zu verzeichnen ist.

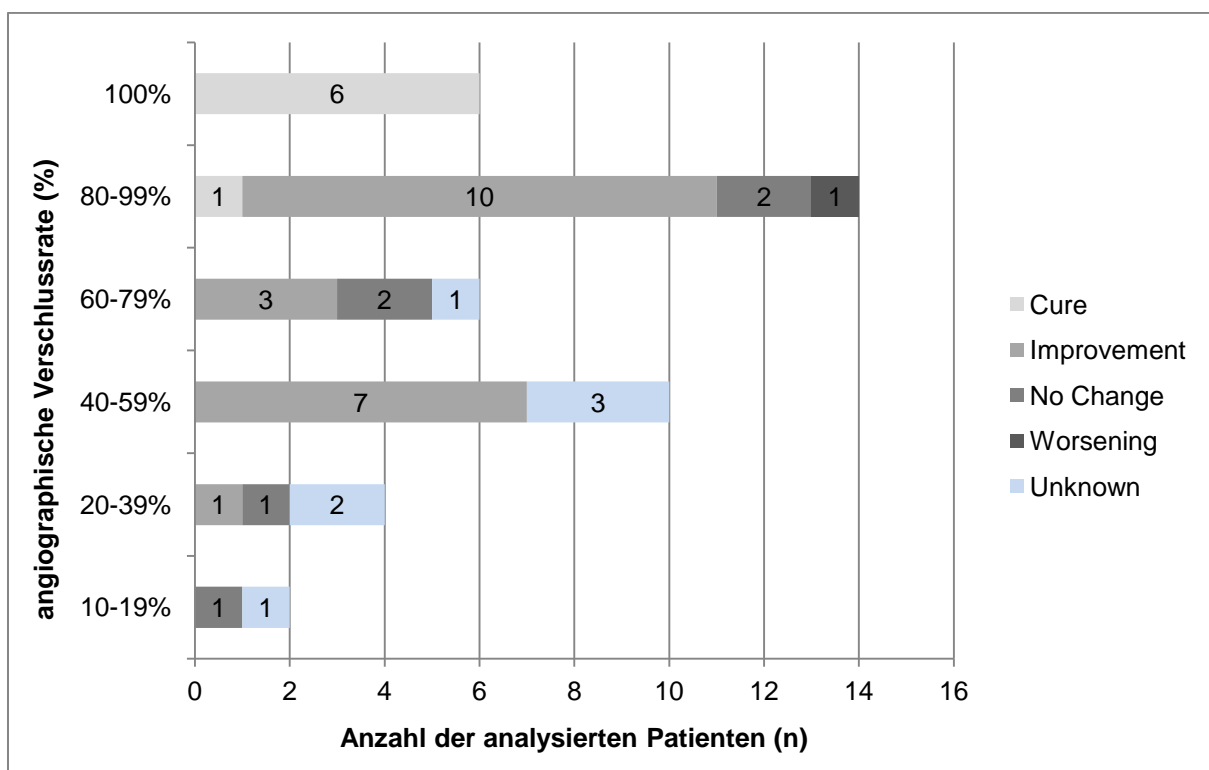


Abbildung 25: Darstellung der angiographischen Verschlussrate und des klinischen Erfolgs an der Lokalisation Untere Extremität

Andere Lokalisationen

Bei 16 (16/106; 15,1 %) Patienten wurde eine AVM an Anderen Lokalisationen diagnostiziert (8 weiblich, 8 männlich; Durchschnittsalter Erstmanifestation 26,4 Jahre). Darin inkludiert sind drei (3/16; 18,8 %) Patienten mit einer AVM des Thorax, vier (4/16; 25,0 %) Patienten mit einer Läsion im Abdomen und zehn (10/16; 62,5 %) Patienten mit einer AVM des Beckens. Eine Kombination von vaskulären Malformationen ist mit dem zusätzlichen Auftreten von einer (1/16; 6,3 %) lymphatischen Malformation, einer (1/16; 6,3 %) venösen Malformation und einer (1/16; 6,3 %) kapillären Malformation vorhanden. Ein (1/16; 6,3 %) Patient hat eine arteriovenöse Malformation sowohl am Thorax, als auch im Bereich des Abdomens nachzuweisen.

In den unten stehenden Tabellen (Tabelle 14 und 15) sind die genaueren Bereiche der AVM am Thorax und am Abdomen gelistet.

Tabelle 14: Differenzierung an der Lokalisation Thorax (n= 3)

Lokalisation	n	%
Thorax	3	100,0
Rechts	2	66,7
Links	2	66,7
Beidseits	1	33,3
Mediastinum	2	66,7
Lunge	2	66,7

Tabelle 15: Differenzierung an der Lokalisation Abdomen (n= 4)

Lokalisation	n	%
Abdomen	4	100,0
Leber	-	-
Niere	1	25,0
Flanke	2	50,0

Das Alter bei der Erstvorstellung liegt im Durchschnitt bei 39,9 Jahren. Die erste Intervention wurde im Schnitt mit 40,4 Jahren durchgeführt.

Die Anzahl der Interventionen am Patienten im Bereich Andere Lokalisationen wurde mit maximal vier ermittelt. Im Rahmen der interventionellen Eingriffe waren in drei (3/16; 18,8 %) Fällen Notfalleingriffe erforderlich.

Die Gesamtmenge an appliziertem EVOH im Bereich der Anderen Lokalisationen beträgt 569,5 ml. Es wurden insgesamt 545,5 ml Onyx und 24,0 ml Squid embolisiert (Tabelle 16).

Tabelle 16: EVOH und Applikationsform der Anderen Lokalisationen (Thorax, Abdomen, Becken)

Embolisation	ml	n
Onyx 18	494,8	24
Onyx 20	6,0	2
Onyx 34	44,7	9
Onyx gesamt	545,5	-
Arteriell	-	15
Retrograd venös	-	7
Direkt	-	1
Squid 12	24,0	4
Squid 18	-	-
Squid gesamt	24,0	-
Arteriell	-	1
Retrograd venös	-	1
Direkt	-	1
EVOH ml gesamt	569,5	-
Max. ml EVOH pro Eingriff	72,0	-
EVOH Eingriffe gesamt	-	26

In sechs (6/16; 37,5 %) Fällen ist ein 100 % -iger angiographischer Verschluss ersichtlich, in ebenfalls sechs (6/16; 37,5 %) Fällen wurde ein angiographisches Ergebnis von 80-99 % erreicht. Bei drei (3/16; 18,8 %) Patienten wurde eine Okklusionsrate von 60-79 % ermittelt; ein (1/16; 6,3 %) Patient hat einen prozentualen Verschluss von 40-59 %. Die beiden Abstufungen < 40 % sind an dieser Lokalisation nicht vorhanden. Der angiographische Durchschnittswert liegt bei 88 %.

Eine Heilung konnte in sechs (6/12; 50,0 %) Fällen erreicht werden, eine Verbesserung trat ebenso in sechs (6/12; 50,0 %) Fällen ein; ein Gleichbleiben der Symptomkonstellation und eine Verschlechterung sind bei keinem zu vermerken. In vier (4/16; 25,0%) Fällen ist das Ergebnis unbekannt. Die bereits erwähnten zwei (2/16; 12,5 %) Todesfälle sind hier zu verzeichnen. Diese stehen in keinem Zusammenhang zur Embolisationstherapie.

Das unten aufgeführte Diagramm (Abbildung 26) verdeutlicht den Zusammenhang zwischen steigender angiographischer Verschlussrate und der proportional dazu stehenden klinischen Verbesserung oder Heilung des Patienten.

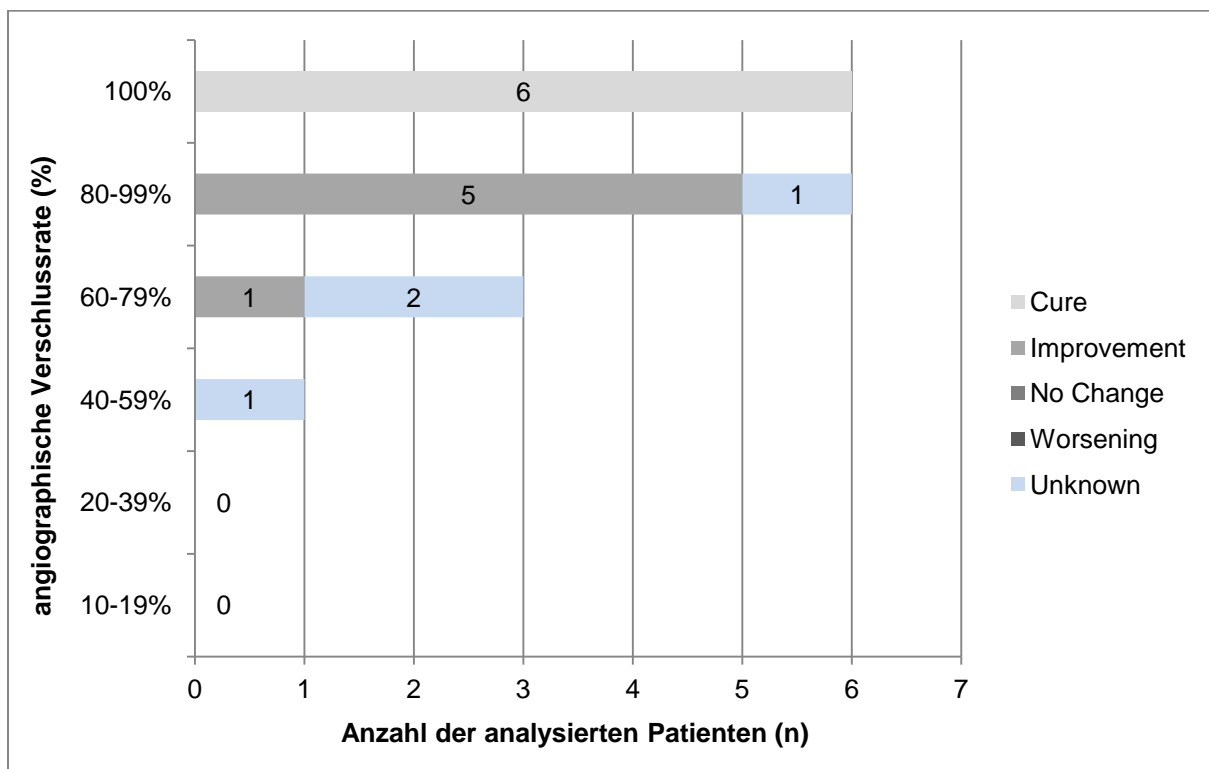


Abbildung 26: Darstellung der angiographischen Verschlussrate und des klinischen Erfolgs an den Anderen Lokalisationen

Tabelle 17: Gesamtübersicht nach Körperregionen gegliedert

*3 Patienten haben 2 Lokalisationen, beide jeweils mit eingerechnet.

	Kopf*/Hals	Obere Extremität*	Untere Extremität*	Andere Lokalisation
Gesamt	19	31	42	16
Frauen	9	23	27	8
Männer	10	8	15	8
Alter bei Therapie (1. Sitzung), Mittelwert	25,3	37,4	24,9	40,4
Klassifikationen				
Schobinger I	1	-	2	-
Schobinger II	9	13	22	8
Schobinger III	8	18	16	5
Schobinger IV	1	1	3	3
Schobinger II/III	-	1	-	-
Schobinger III/IV	-	-	1	-
Cho I	1	-	-	-
Cho II	1	2	4	5
Cho IIIa	3	2	12	1
Cho IIIb	14	27	28	10
Cho II/IIIb	-	-	1	-
Cho IIIa/IIIb	-	-	1	-
Sitzungen gesamt (n)	32	60	118	26
EVOH gesamt (ml)	322,5	534,3	1277,7	569,5
Plug (n)	5	1	23	8
Coil (n)	33	21	35	9
Alkohol (ml)	-	128,5	170,3	-
Sclerogel (ml)	-	9,0	22,7	-
Schaum (ml)	1,8	8,4	34,8	1
Ethibloc (n)	-	-	-	-
Histoacryl (n)	-	-	-	-
Angiographischer Verschluss %	89,4	54,4	67,6	88
Klinisches Ergebnis				
Heilung	13	7	7	6
Verbesserung	3	12	21	6
Gleichbleiben	1	7	6	-
Verschlechterung	-	1	1	-
Unbekannt	2	4	7	4

5.4. Vergleich von technischer Okklusionsrate und klinischem Erfolg

Nach Auswertung aller vorhandenen Daten aus der angiographischen Verschlussrate und des klinischen Ergebnisses der Embolisation, zeigt sich in Abbildung 27 ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Okklusionsrate und der Heilungstendenz. Dies bedeutet, dass alle Patienten der Studienpopulation, die ein 100 % -iges Verschlussergebnis erreicht haben, beschwerdefrei waren. Die Heilungsrate fällt bei geringerem prozentualem Verschluss allerdings deutlich ab. Eine Heilung im Bereich von 10-59 % konnte nicht erreicht werden. Patienten mit einer Verbesserung der Beschwerdesymptomatik sind im Okklusionsbereich von 10-99 % anteilmäßig am häufigsten bei einem höheren Verschlussbereich (80-99 %) vertreten. Einzige Ausnahme stellt der Bereich von 60-79 % in dieser Entwicklung dar. Der größte Anteil der Kohorte mit einer gleichbleibenden Symptomatik und einer Verschlechterung findet sich im unteren Zahlenbereich der Okklusionsrate.

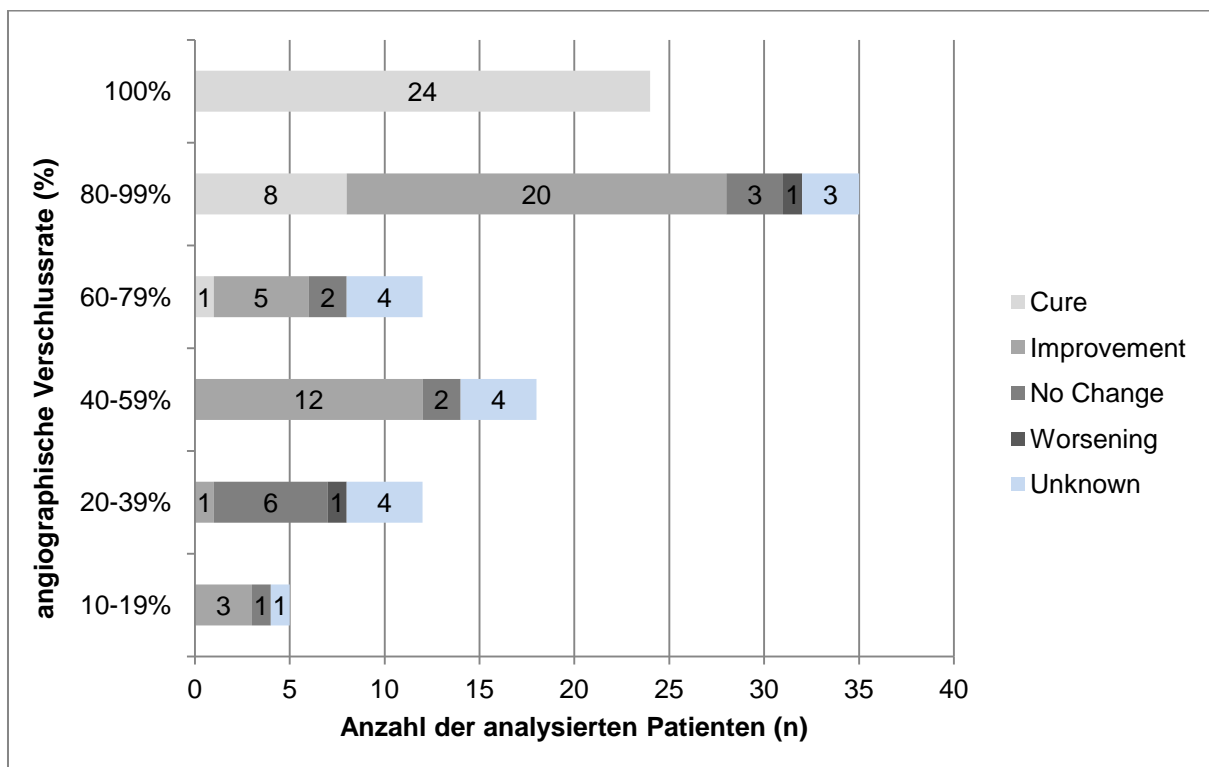


Abbildung 27: Darstellung der angiographischen Verschlussrate und des klinischen Erfolgs der analysierten Patienten

Das prozentuale Verhältnis im Vergleich von technischer Okklusionsrate und dem klinischen Erfolg zeigt Abbildung 28. Deutlich erkennbar ist der positive, konkordante Zusammenhang zwischen 100 % -iger angiographischer Okklusion und klinischer Beschwerdefreiheit. Im Bereich einer 80-99 % -igen Verschlussrate ist der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Beschwerden und einer vollständigen Beschwerdefreiheit ebenfalls hoch (80 %). Je geringer der prozentuale angiographische Verschluss der AVM ist, umso weniger erfolgreich hat sich die klinische Symptomatik des Patienten entwickelt.

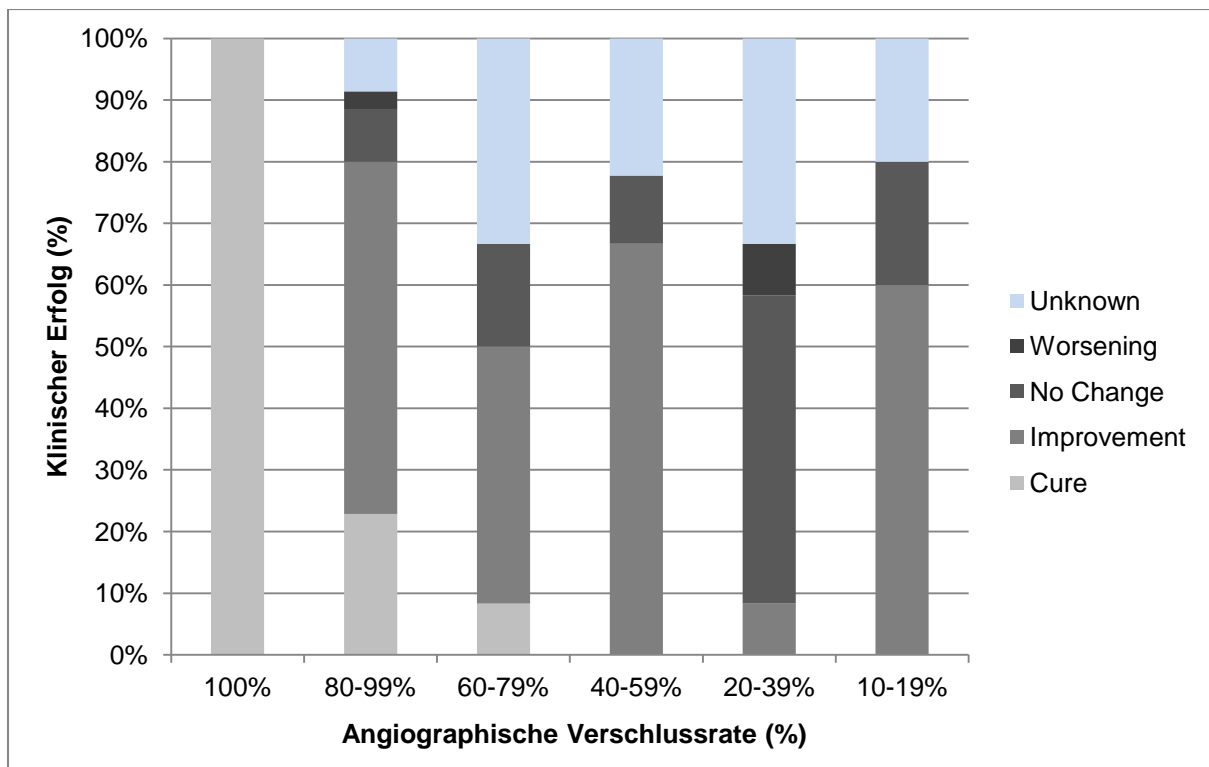


Abbildung 28: Darstellung der angiographischen Verschlussrate und des klinischen Erfolgs in %

5.5. Komplikationen nach Embolisation mit EVOH

Im Gesamten konnten in zwölf (12/106; 11,3 %) Fällen Komplikationen postinterventionell ermittelt werden. Davon können zehn (10/12; 83,3 %) Fälle der SIR-Klasse E zugeteilt werden, im Sinne von Nekrosenbildungen. Hiervon sind wiederum sieben (7/12; 58,3 %) Patienten mit Nekrosen an der Oberen Extremität und drei (3/12; 25,0 %) Patienten mit Nekrosenbildung an der Unteren Extremität zu verzeichnen. Häufig sind im Bereich der Extremitäten die jeweiligen Endphalangen betroffen. Desweiteren konnte in einem (1/12; 8,3 %) Fall eine Verschleppung von Embolisationsmaterial in die Lunge registriert werden. Diese Komplikation ist den Major-Kriterien E zugehörig. Bei einem (1/12; 8,3 %) Patienten wurde ein Ulkus im Bereich der Unteren Extremität dokumentiert (SIR-Klasse C).

5.6. Chirurgische Nachresektion

Eine anschließende Resektion der arteriovenösen Malformation, nach einer kompletten Embolisationstherapie, erhielten insgesamt 24 (24/106; 22,6 %) Patienten. Davon wurde, aufgrund des speziellen Komplikationsfalles einer Nekrosenbildung, bei vier (4/106; 3,8 %) Patienten eine chirurgische Nachresektion durchgeführt.

Interessant ist ferner auch die Zahl an Patienten, die eine vollständig beendete Therapie der arteriovenösen Malformation nachzuweisen haben. Dies ist bei rund einem Drittel des Patientenkollektivs der Fall. Die Therapie der Gefäßpathologie ist bei 37 (37/106; 34,9 %) Patienten als abgeschlossen zu werten.

6. Diskussion

Die periphere arteriovenöse Malformation zählt zu den am schwierigsten zu behandelnden Gefäßmalformationen. Die Prognose der AVM ist ohne Therapie oft schlecht und führt im Verlauf des Lebens nicht selten zu einer erheblichen Gewebeschädigung mit Funktionsverlust. Die Erkrankung geht zudem mit einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität einher [1, 13, 19, 25, 42, 72, 73]. Da eine vollständige chirurgische Resektion oft nicht möglich ist, wird zunehmend auf interventionelle Verfahren zurückgegriffen. Die klassische Alkoholembolisation ist jedoch oft mit beachtlichen Nebenwirkungen verbunden [30, 59, 74]. Die Okklusion mit EVOH hingegen bietet das Potential einer kontrollierten Embolisation mit geringeren Nebenwirkungen [59]. In dieser retrospektiven Studie hat sich gezeigt, dass die Embolisation mit EVOH technisch und klinisch erfolgreich sein kann. Von den 106 Patienten kam es bei mehr als der Hälfte zu einer Reduktion der Beschwerdesymptomatik (74/90; 82,2 %; davon vollständig 33/90; 36,7 % und Verbesserung 41/90; 45,6 %). Bei bedeutend weniger Patienten waren eine gleichbleibende Symptomatik (14/90; 15,6 %) oder eine Verschlechterung (2/90; 2,2 %) zu verzeichnen. Die Komplikationsrate (12/106; 11,3 %) ist gering und liegt unter der von Ethanol [31, 74]. Erfreulicherweise konnte die Therapie bei einem Drittel der Patientenkohorte abgeschlossen werden (37/106; 34,9 %).

Die Autoren Saeed et al. postulieren, dass die Embolisation mit Onyx präoperativ oder auch als alleinige Therapieoption eine interessante Variante in der Therapie der peripheren AVM darstellt [75]. Die langsame Polymerisation als grundlegende Eigenschaft dieses Präparats begünstigt diesen Prozess [75]. Diese Erkenntnis entstammt einer retrospektiven Studie mit 19 untersuchten Patienten. Es wurden 28 Embolisationsinterventionen durchgeführt, eine Häufung hinsichtlich mehrerer Sitzungen lag ebenso vor [75]. Die erfassten Parameter, wie die Anzahl der Embolisationsitzungen und deren technische Details bezüglich verwendetes Material, Art und Menge an EVOH, dessen Applikationsform und die Dokumentation anderer Embolika, gleicht unserem Studienmodell. Die unterschiedlichen Patientenzahlen der beiden Studienmodelle, in Relation gesetzt, sind den Ergebnissen der technischen und klinischen Erfolge sehr ähnlich.

Bei Saeed et al. liegt die klinische Erfolgsrate nach Embolisation mit dem kompletten Verschwinden der Symptome und/oder chirurgischer Exzision bei 84,2 %. In unserer Studie liegt der Anteil an Patienten mit Heilung und Verbesserung der Symptomatik bei 82,2 %. Aus der vorgestellten Studie beträgt der technische Erfolg, definiert als fehlender Fluss durch den Nidus mit dem Ausbleiben der Trübung der drainierenden Venen mit einer vollständigen Okklusion, 63 % [75]. Bei 22,6 % der Patienten konnte in unserer Studie ein vollständiger Verschluss erreicht werden.

Die amerikanischen Autoren Salaskar et al. haben in ihrer Studie aus dem Jahr 2020 ein Patientenkollektiv, bestehend aus insgesamt 43 Patienten, die eine Embolisation mit EVOH erhalten haben, untersucht [76]. Es wurden nicht alleinig Patienten mit einer peripheren AVM in die Studie inkludiert. Unter anderem wurden Patienten mit Typ II Endoleaks, Pseudoaneurysmen, peripheren VM und peripheren AV-Fisteln mit EVOH therapiert. In 62,5 % der Fälle wurde ausschließlich EVOH ohne zusätzliche andere Embolisationsmaterialien benutzt. Die klinische Erfolgsrate dieser Studie ist definiert, ausgenommen der Endoleak Embolisationen, als ein Ausbleiben von Symptomen 30 Tage innerhalb der Embolisation und ein Ausbleiben größerer, interventionsbedingter Komplikationen, die bei 89 % liegt. Dabei sind Patienten ausgeschlossen, die nicht nachverfolgbar waren und Patienten, die sich einer postembolisationschirurgischen Resektion unterzogen haben [76]. Der durchschnittliche klinische Erfolg in unserer Studie (Heilung/Verbesserung) im Vergleich dazu, liegt bei 82,2 %. Den technischen Erfolg, den jeweiligen Pathologien angepasst, geben Salaskar et al. mit 100 % an [76]. Ein vergleichbarer Parameter aus der vorliegenden Studie ist mit dem angiographischen Erfolg gleichzusetzen: Bei 24 Patienten aus unserer Kohorte liegt der Erfolg bei 100 %, bei 35 \geq 80 %; der durchschnittliche angiographische Wert aller Patienten liegt bei 71 %. Diese Studie deklariert die Wirksamkeit und Sicherheit des Embolisationspräparats EVOH in Verbindung mit verschiedenen peripheren Gefäßpathologien [76].

In beiden Studien soll einmal mehr der große Erfolg der minimal invasiven und erfolgsversprechenden Therapie mittels des Flüssigembolisesates EVOH zum Ausdruck gebracht werden. Der ausgesprochen hohe technische Anspruch auf diesem Fachgebiet, der nur wenigen Experten zu eigen ist, sowie die hohen Kosten und zu befürchtende Komplikationen, machen die Behandlung und Therapie von peripheren Gefäßanomalien zu einer komplexen Aufgabe [76].

Wie bei der anfangs erwähnten Studie von Saeed et al., so untersuchten auch die Kollegen De Beule et al. die technischen und klinischen Ergebnisse der kathetergesteuerten Embolisation unter Verwendung von Onyx (EVOH) zur Behandlung der symptomatischen peripheren AVM [77]. Das Ziel dieser Studie ist den Erkenntnissen der Vorliegenden ähnlich. Die Patientenzahl umfasst 22; es wurden 25 Eingriffe durchgeführt. In 36 % konnte ein vollständiger technischer Erfolg, im Sinne eines Verschließens der Malformation erreicht werden [77]. Zusätzliche Embolisationsmaterialien kamen teilweise zum Einsatz. Definiert ist der technische Erfolg als „vollständige Eradikation des peripheren AVM Nidus“ [77] und dem damit fehlenden frühen venösen Abstrom mit oder ohne zusätzlichen anderen Embolisationsmaterialien [77]. In unserer Studie ist eine 100 % -ige Okklusion der Malformation bei 22,6 % der Patienten nachweisbar. Bezüglich des klinischen Erfolgs, welcher als klinische Verbesserung oder vollständiges Verschwinden der anfänglichen Symptome deklariert ist, liegt der Wert in der vorgestellten Studie bei 82 % [77]. In Relation zu den unterschiedlichen Patientenzahlen der beiden Studien gesehen, ist der Wert unserer Ergebnisse ähnlich. Der Unterschied der beiden Studien liegt darin, dass in unserer das Embolisat Squid als zusätzliches EVOH Embolisat mit eingeschlossen wurde [77]. Die Kollegen De Beule et al. zeigten, dass die Embolisation einer peripheren AVM mittels Onyx bei den meisten Patienten der Studie zu einer deutlichen, klinischen Verbesserung oder zum kompletten Ausbleiben der Symptome führte, trotz eines vollständigen angiographischen Verschlusses in nur wenigen Fällen [77].

Ferner stammt ein Studienmodell aus dem Jahr 2010 mit 272 untersuchten Patienten mit arteriovenösen Malformationen der Haut und Weichteilgewebe von den Autoren Liu AS et al. Schlussfolgerung der Studie war, dass bei niedrig gradiger oder lokal begrenzter arteriovenöser Malformation die Resektion mit oder ohne Embolisation eine langfristige Therapielösung darstellt [78]. Die Rate an Resektionen kann in unserer Studie mit einem Prozentsatz von 22,6 % angegeben werden. Gewertet wurden hierbei nur Resektionsverfahren der arteriovenösen Malformation, die zeitlich an eine abgeschlossene Embolisationstherapie angeschlossen waren. Der Unterschied zu der vorgestellten Studie liegt darin, dass die Resektion mit oder ohne Embolisation eine niedrigere Rezidivrate (81 %) und ein längeres Zeitfenster bis zum

Auftreten eines Rezidivs (42,7 % > 1 Jahr) hat, verglichen mit einer alleinigen Embolisation (98 % und 14,4 % > 1 Jahr) [78].

In einer aktuellen multizentrischen, retrospektiven Studie der brasilianischen Autoren Albuquerque TVC et al. bestand das Ziel darin, die Effektivität und Durchführbarkeit der Embolisation mit nicht-adhäsiven flüssigen Mitteln (NALA), injiziert durch Doppellumenballons (DLB) an peripheren arteriovenösen Malformationen, aufzuzeigen [27]. Die Studie befasst sich mit 14 Patienten im Zeitraum zwischen Januar 2017 und Juni 2019. Als Fazit postulierten die Autoren, die sichere und durchführbare Embolisation der peripheren AVM mit NALA durch Doppellumenballons und erreichten eine hohe klinische, als auch technische Erfolgsrate [27]. Es kam neben den beiden Embolisaten Onyx und Squid auch noch PHIL zur Anwendung. Während Onyx bei elf (78,6 %) Patienten verabreicht wurde, kamen alle anderen Embolisate jeweils bei nur einem (7,1 %) Patienten zum Einsatz. Vergleichbare Zahlen aus unserer Studie sind folgende: Ausschließlich Onyx wurde bei 96 (90,6 %) Patienten verwendet, alleinig Squid bei zwei (1,9 %) Patienten und beides bei acht (7,5 %) Patienten. Onyx ist dem Präparat Squid in der Anzahl der Anwendungen überlegen, dies zeichnet sich auch hier sichtbar ab. Eine Kombination beider Materialien ist denkbar und wird auch in der Praxis angewandt; zahlenmäßig findet es allerdings nur bei einem eher geringen Prozentsatz der Patienten Verwendung. Obwohl sich die technischen Details beider Studien unterscheiden, sind die Zahlen in Relation zu den unterschiedlichen Größenverhältnissen gesehen, bezüglich der Komplikationsrate, gering ausgeprägt. In unserer Studie war die Rate an Komplikationen von 11,3 %, in Relation gesehen, weniger als die Hälfte von den gegenüberstehenden 28,6 % aus der multizentrischen Studie. Die chirurgische Resektion betrug bei Albuquerque TVC et al. ebenfalls 28,6 % [27], in unseren Fällen liegt sie bei 22,6 %.

In einem weiteren interessanten Fallbericht der Veterinärmediziner Culp WT et al. wird der vielseitige Einsatz von Embolisationsmöglichkeiten von EVOH, über die Grenzen der Humanmedizin hinaus, veranschaulicht. Die veterinärmedizinischen Kollegen der School of Veterinary Medicine, University of California-Davis, haben einen elfjährigen, männlichen, kastrierten, tibetischen Mastiff anhand einer, im CT-Scan bestätigten, AVM des rechten Hinterbeins mit EVOH embolisiert [79]. Eine über sieben Monate progrediente Schwellung mit einer sichtbaren Vergrößerung eines

Blutgefäßes war den Hundehaltern aufgefallen. Anamnestisch lagen keine vegetativen Symptome oder andere Morbiditäten zum Zeitpunkt der Manifestation der Pathologie vor. Mittels des Flüssigembolisates EVOH konnte eine vollständige Okklusion des AVM Nidus erfolgen. Sowohl die Größenausdehnung der ursprünglich geschwollenen Gliedmaße war regredient, als auch das Gangbild des Hundes verbesserte sich zunehmend. Komplikationen in Zusammenhang mit der Embolisation konnten keine ermittelt werden [79]. Im Allgemeinen sind periphere arteriovenöse Malformationen bei Hunden selten und die Behandlungsoptionen sind limitiert, sowie mit einer schweren Morbidität verbunden [79]. Wie sich in diesem Fallbericht verdeutlichen lässt, konnte eine erfolgreiche Therapie, ohne Komplikationen als Folge des Verfahrens, beschrieben werden [79].

In einer aktuellen Studie von Brill et al. aus dem Dezember 2021 wurden 21 Patienten mit einer peripheren, symptomatischen AVM einer Embolisation mit EVOH (Squid 12, 18, 34) zugeführt [80]. Untersucht wurde das klinische Ergebnis der Studienteilnehmer. In 90 % wurde eine Schmerzlinderung oder eine komplette Schmerzfreiheit erlangt [80]. Bei unseren Studienpatienten liegt dieser Wert (Heilung/Verbesserung), wie oben genannt, bei 82,2 %. Die Komplikationsrate in unserer Studie liegt bei 11,3 %. Die Rate einer schweren Komplikation und zwei kleineren Komplikationen liegt in dieser Vergleichsstudie in der Summe bei 14,3 %. Dies sind in Relation zu den Größenunterschieden der beiden Studien gesehen, ähnlich geringe Komplikationsraten. Desweiteren liegt bei dieser prospektiven Studie der Wert für den angiographischen Erfolg bei 85,7 % [80]. Für unsere Patientenkohorte bedeutet dies, einen angiographischen 100 % -igen Verschluss postinterventionell von 22,6 %, eine ≥ 80 % Okklusion ist bei 33,0 % vorliegend. Summa summarum bestätigt das Studienmodell nach Brill et al. in wesentlich geringerem Umfang dieselbe These, die auch in unserer Studie analysiert wurde. Die Embolisationsverfahren mit EVOH stellen ein sicheres und wirksames Medium in der Behandlung von symptomatischen peripheren arteriovenösen Malformationen dar. Die Ereignisse einer geringen Komplikationsrate zeichnen sich sowohl im kleinen Studienmodell, als auch im größeren Studienmodell deutlich ab [80].

Das Credo aller vorgestellten Studien ist, dass einerseits die sehr komplexen und diffizilen Behandlungsverfahren arteriovenöser Malformationen ausschließlich von erfahrenen Experten durchgeführt werden sollen und andererseits die hohe langfristige Wirksamkeit dieser Embolisationstherapie aufgezeigt wird. Die Patienten profitieren von minimal invasiven Behandlungsstrategien und einer geringen Komplikationsrate ohne lange Krankheitsausfälle. Die Embolisation der Pathologie, durch Okklusion des betroffenen Nidus, verhindert die Ausbreitung der arteriovenösen Malformation.

Die Limitationen unserer Studie liegen vor allem im retrospektiven Studiendesign. Dies bedingt für die statistische Auswertung der Daten, insbesondere auf den klinischen Erfolg der Embolisationen bezogen, die Schwierigkeit der Beurteilung durch das Lost to follow-up. Desweiteren wurden nicht ausschließlich Patienten in die Studie aufgenommen, die ausnahmslos mit EVOH therapiert wurden. Vortherapien der Patienten und auch teilweise Embolisationen mit anderen Materialien, wie Coils und Plugs, fließen somit indirekt in das Ergebnis mit ein. Aufgrund einer Zahl an Patienten mit auswärtigen Therapien, haben nicht alle 106 Studienteilnehmer als Ausgangspunkt den Beginn der initialen Therapie in Regensburg. Ferner ist die unausgeglichene Geschlechterverteilung der Studie zu nennen. Der Anteil an weiblichen Patienten ist dem der männlichen deutlich überlegen. Zudem ist die Altersverteilung der Patienten generationenübergreifend; auf eine Trennung von Kindern und Erwachsenen wurde nicht geachtet. Eine weitere Limitation retrospektiver Studien ist der partiell unvollständige Datensatz. Eine Überprüfung auf Vollständigkeit der bearbeiteten Daten war nicht durchgehend realisierbar.

7. Conclusio

In dieser retrospektiven Studie wurden sowohl die angiographischen, als auch die klinischen Ergebnisse der interventionellen Therapie von peripheren arteriovenösen Gefäßmalformationen unter Verwendung des Flüssigembolisates EVOH untersucht. Es hat sich gezeigt, dass bei allen Patienten mit einer angiographischen Okklusionsrate von 100 % hinsichtlich des klinischen Erfolgs eine Heilung eingetreten ist. Bei zwei Drittel der Patienten der Studienpopulation konnte eine angiographische Verschlussrate von ≥ 60 % erreicht werden. Entscheidend für das Ergebnis der Therapie war auch die Verbesserung des klinischen Beschwerdebilds der Patienten. Bei 82,2 % (74/90) der Patienten der Kohorte kam es zu einer Reduktion der Beschwerdesymptomatik im Sinne einer Heilung oder Verbesserung der Symptome. Die postinterventionelle Komplikationsrate ist mit 11,3 % (12/106) recht gering ausgeprägt.

In der Übersicht aller ermittelten Daten dieser Studie hat sich ergeben, dass es sich bei dem verwendeten Flüssigembolisat EVOH um ein effektives, komplikationsarmes und zukunftsorientiertes Okklusionsmaterial in der Therapie der peripheren arteriovenösen Gefäßmalformationen handelt.

8. Abkürzungsverzeichnis

AV	Arteriovenös
AVM	Arteriovenöse Malformation
CAVM	Kapillär-arteriovenöse Malformation
CLAVM	Kapillär-lymphatisch-arteriovenöse Malformation
CLM	Kapillär-lymphatische Malformation
CLOVES	Congenital lipomatous overgrowth, Vascular malformations, Epidermal nevi, Skelett anomalies
CLVM	Kapillär-lymphatisch-venöse Malformation
CT	Computertomographie
CVM	Kapillär-venöse Malformation
DLB	Doppellumenballon
DMSO	Dimethylsulfoxid
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
EVOH	Ethylen-Vinylalkohol-Kopolymer
FKDS	Farbkodierte Duplexsonographie
FSE	Fast Spin-Echo
GRE	Gradienten-Echo
HZV	Herzzeitvolumen
ISSVA	International Society for the Study of Vascular Anomalies

ITN	Intubationsnarkose
i. v.	Intravenös
KM	Kapilläre Malformation
LAE	Lungenarterienembolie
LD	Low density
LM	Lymphatische Malformation
M	Malformation
MRT	Magnetresonanztomographie
NALA	Non-Adhesive Liquid Agent
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
PHIL	Precipitating Hydrophobic Injectable Liquid
SE	Spin-Echo
SIR	Society of Interventional Radiology
STIR	Short-Tau-Inversion-Recovery
TVT	Tiefe Venenthrombose
TWIST	Time-resolved angiography With Interleaved Stochastic Trajectories
UKR	Universitätsklinikum Regensburg
VIBE	Volume Interpolated Breathhold Examination
VM	Venöse Malformation

9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung	Bezeichnung	Seite
Abbildung 1	Darstellung einer arteriovenösen Gefäßmalformation	12
Abbildung 2	Arteriovenöse Malformation des 3. Digitus und im Bereich der rechten Hand	13
Abbildung 3	Klinische Klassifikation der AVM nach Schobinger	15
Abbildung 4	AVM in der farbkodierten Duplexsonographie mit massiv erhöhtem Durchfluss	16
Abbildung 5	Arteriovenöse Malformation im Bereich des Beckens vom Typ IIIb im MRT	18
Abbildung 6	DSA einer arteriovenösen Malformation vom Typ IIIb am Fuß	20
Abbildung 7	Angiographische Klassifikation der AVM nach Cho	21
Abbildung 8	Applikation von Ethylen-Vinylalkohol-Kopolymer (EVOH)	28
Abbildung 9	Plug-and-Push-Technik mit EVOH	29
Abbildung 10	Geschlechterverteilung der Patienten	33
Abbildung 11	Altersverteilung bei Erstmanifestation	34
Abbildung 12	Altersverteilung bei Erstvorstellung	35
Abbildung 13	Herkunftsländer der Patienten	35
Abbildung 14	Arten von Malformationen nach ihrer Häufigkeitsverteilung	36

Abbildung 15	Häufigkeitsverteilung der AVM nach Lokalisationsorten	37
Abbildung 16	Patientenanzahl in der Klassifikation nach Schobinger	38
Abbildung 17	Patientenanzahl in der Klassifikation nach Cho	39
Abbildung 18	Applikationsformen von EVOH	41
Abbildung 19	Anzahl der Interventionen mit EVOH	45
Abbildung 20	Differenzierung der Onyx Konzentrationen	46
Abbildung 21	Differenzierung der Squid Konzentrationen	46
Abbildung 22	Klinischer Erfolg der Therapie mit EVOH der analysierten Patienten	49
Abbildung 23	Darstellung der angiographischen Verschlussrate und des klinischen Erfolgs an der Lokalisation Kopf/Hals	52
Abbildung 24	Darstellung der angiographischen Verschlussrate und des klinischen Erfolgs an der Lokalisation Obere Extremität	55
Abbildung 25	Darstellung der angiographischen Verschlussrate und des klinischen Erfolgs an der Lokalisation Untere Extremität	58
Abbildung 26	Darstellung der angiographischen Verschlussrate und des klinischen Erfolgs an den Anderen Lokalisationen	61
Abbildung 27	Darstellung der angiographischen Verschlussrate und des klinischen Erfolgs der analysierten Patienten	63
Abbildung 28	Darstellung der angiographischen Verschlussrate und des klinischen Erfolgs in %	64

10. Tabellenverzeichnis

Tabelle	Bezeichnung	Seite
Tabelle 1	ISSVA-Klassifikation der Gefäßanomalien (vereinfachte Version)	11
Tabelle 2	Klinische Klassifikation der AVM nach Schobinger	15
Tabelle 3	Merkmale der arteriovenösen Malformation in unterschiedlichen MRT-Sequenzen	19
Tabelle 4	Symptome aus dem Anamnesebogen des Patientenkollektivs	40
Tabelle 5	Klassifikation der Komplikationen der SIR in modifizierter Form	44
Tabelle 6	Anzahl der Interventionen und Applikationsform gesamt	47
Tabelle 7	Differenzierung nach Lokalisationen, sowie Geschlechterverteilung und Therapie mit EVOH	48
Tabelle 8	Differenzierung an der Lokalisation Kopf	50
Tabelle 9	EVOH und Applikationsform an der Lokalisation Kopf/Hals	51
Tabelle 10	Differenzierung an der Lokalisation Obere Extremität	53
Tabelle 11	EVOH und Applikationsform an der Lokalisation Obere Extremität	54
Tabelle 12	Differenzierung an der Lokalisation Untere Extremität	56
Tabelle 13	EVOH und Applikationsform an der Lokalisation Untere Extremität	57
Tabelle 14	Differenzierung an der Lokalisation Thorax	59

Tabelle 15	Differenzierung an der Lokalisation Abdomen	59
Tabelle 16	EVOH und Applikationsform der Anderen Lokalisationen (Thorax, Abdomen, Becken)	60
Tabelle 17	Gesamtübersicht nach Körperregionen gegliedert	62

11. Literaturverzeichnis

1. Sadick M, Müller-Wille R, Wildgruber M, Wohlgemuth WA. Vascular Anomalies (Part I): Classification and Diagnostics of Vascular Anomalies. *Rofo*. 2018 Sep; 190(9):825-835. DOI: 10.1055/a-0620-8925.
2. Adams DM, Brandão LR, Peterman CM, Gupta A, Patel M, Fishman S, Trenor CC. Vascular anomaly cases for the pediatric hematologist oncologists-An interdisciplinary review. *Pediatr Blood Cancer*. 2018 Jan; 65(1). DOI: 10.1002/pbc.26716.
3. Wohlgemuth WA, Meyer L, Sadick M. Gefäßanomalien: Eine interdisziplinäre Herausforderung. *Deutsches Ärzteblatt International* 2017; 114(51-52): A-2472 / B-2043 / C-1997.
4. Müller-Wille R, Wildgruber M, Sadick M, Wohlgemuth WA. Vascular Anomalies (Part II): Interventional Therapy of Peripheral Vascular Malformations. *Rofo*. 2018 Feb 7. DOI: 10.1055/s-0044-101266.
5. Hammer S, Uller W, Manger F, Fellner C, Zeman F, Wohlgemuth WA. Time-resolved magnetic resonance angiography (MRA) at 3.0 Tesla for evaluation of hemodynamic characteristics of vascular malformations: description of distinct subgroups. *Eur Radiol*. 2017 Jan;27(1):296-305. DOI: 10.1007/s00330-016-4270-1.
6. Sadick M, Overhoff D, Baessler B, von Spangenberg N, Krebs L, Wohlgemuth WA. Peripheral Vascular Anomalies - Essentials in Periinterventional Imaging. *Rofo*. 2020 Feb;192(2):150-162. DOI: 10.1055/a-0998-4300.
7. Merrow AC, Gupta A, Patel MN, Adams DM. 2014 Revised Classification of Vascular Lesions from the International Society for the Study of Vascular Anomalies: Radiologic-Pathologic Update. *Radiographics*. 2016 Sep-Oct;36(5):1494-516. DOI: 10.1148/rg.2016150197.

8. Majewska NK, Stajgis P, Wykrętowicz M, Stajgis M, Oszkinis G, Katulska K. Peripheral vascular malformations - modern imaging. *Pol J Radiol.* 2018 Jun 5;83:e253-e259. DOI: 10.5114/pjr.2018.75724.
9. Wohlgemuth WA, Wölfle K, Schuster T, Schlimok G, Bohndorf K. Hereditary vascular malformations: classification, symptoms, diagnostics and prognosis. *Zentralbl Chir.* 2012 Oct;137(5):440-5. DOI: 10.1055/s-0030-1262546.
10. Willenberg T, Baumgartner I. Vascular birthmarks. *Vasa.* 2008 Feb;37(1):5-17. DOI: 10.1024/0301-1526.37.1.5.
11. Goss JA, Greene AK. Congenital Vascular Tumors. *Otolaryngol Clin North Am.* 2018 Feb; 51(1):89-97. DOI: 10.1016/j.otc.2017.09.008.
12. Fayad LM, Hazirolan T, Bluemke D, Mitchell S. Vascular malformations in the extremities: emphasis on MR imaging features that guide treatment options. *Skeletal Radiol.* 2006 Mar;35(3):127-37. DOI: 10.1007/s00256-005-0057-1.
13. Carqueja IM, Sousa J, Mansilha A. Vascular malformations: classification, diagnosis and treatment. *Int Angiol.* 2018 Apr;37(2):127-142. DOI: 10.23736/S0392-9590.18.03961-5.
14. Flors L, Leiva-Salinas C, Maged IM, Norton PT, Matsumoto AH, Angle JF, Hugo Bonatti M, Park AW, Ahmad EA, Bozlar U, Housseini AM, Huerta TE, Hagspiel KD. MR imaging of soft-tissue vascular malformations: diagnosis, classification, and therapy follow-up. *Radiographics.* 2011 Sep-Oct;31(5):1321-40; discussion 1340-1. DOI: 10.1148/rg.315105213.
15. Moukaddam H, Pollak J, Haims AH. MRI characteristics and classification of peripheral vascular malformations and tumors. *Skeletal Radiol.* 2009 Jun;38(6):535-47. DOI: 10.1007/s00256-008-0609-2.
16. Annam A. Female Pelvic Vascular Malformations. *Semin Intervent Radiol.* 2018 Mar;35(1):62-68. DOI: 10.1055/s-0038-1636524.

17. Scheer HS, Banz Y, Grobbelaar AO, Vögelin E. Posttraumatic Vascular Anomalies in Hand Surgery-A Case-based Approach. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2021 Sep 14;9(9):e3802. DOI: 10.1097/GOX.0000000000003802.
18. Dasgupta R, Fishman SJ. ISSVA classification. *Semin Pediatr Surg*. 2014 Aug;23(4):158-61. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2014.06.016.
19. Kim R, Do YS, Park KB. How to Treat Peripheral Arteriovenous Malformations. *Korean J Radiol*. 2021 Apr;22(4):568-576. DOI: 10.3348/kjr.2020.0981.
20. Uller W, Alomari AI, Richter GT. Arteriovenous malformations. *Semin Pediatr Surg*. 2014 Aug;23(4):203-7. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2014.07.005.
21. Aurégan JC, Lambot K, Dana C, Brunelle F, Glorion C, Pannier S. Voluminous arteriovenous malformation of a child's forearm treated by sequential embolizations: case report. *J Hand Surg Am*. 2013 Sep;38(9):1779-83. DOI: 10.1016/j.jhsa.2013.06.015.
22. Lee BB, Do YS, Yakes W, Kim DI, Mattassi R, Hyon WS. Management of arteriovenous malformations: a multidisciplinary approach. *J Vasc Surg*. 2004 Mar;39(3):590-600. DOI: 10.1016/j.jvs.2003.10.048.
23. Soulez G, Gilbert Md Frcpc P, Giroux Md Frcpc MF, Racicot Md Frcpc JN, Dubois J. Interventional Management of Arteriovenous Malformations. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2019 Dec;22(4):100633. DOI: 10.1016/j.tvir.2019.100633.
24. Enjolras O, Logeart I, Gelbert F, Lemarchand-Venencie F, Reizine D, Guichard JP, Merland JJ. Arteriovenous malformations: a study of 200 cases. *Ann Dermatol Venereol*. 2000 Jan;127(1):17-22. French.
25. Dunham GM, Ingraham CR, Maki JH, Vaidya SS. Finding the Nidus: Detection and Workup of Non-Central Nervous System Arteriovenous Malformations. *Radiographics*. 2016 May-Jun;36(3):891-903. DOI: 10.1148/rg.2016150177.
26. Garzon MC, Huang JT, Enjolras O, Frieden IJ. Vascular malformations: Part I. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Mar;56(3):353-70; quiz 371-4. DOI: 10.1016/j.jaad.2006.05.069.

27. Albuquerque TVC, Stamoulis DNJ, Monsignore LM, de Castro-Afonso LH, Nakiri GS, Rezende MT, Trivelato FP, Vanzin JR, Ulhoa AC, G Abud D. The use of dual-lumen balloon for embolization of peripheral arteriovenous malformations. *Diagn Interv Radiol.* 2021 Mar;27(2):225-231. DOI: 10.5152/dir.2021.19628.
28. Jin Y, Zou Y, Hua C, Chen H, Yang X, Ma G, Chang L, Qiu Y, Lyu D, Wang T, Chang SJ, Qiao C, Luo C, Tremp M, Lin X. Treatment of Early-stage Extracranial Arteriovenous Malformations with Intralesional Interstitial Bleomycin Injection: A Pilot Study. *Radiology.* 2018 Apr;287(1):194-204. DOI: 10.1148/radiol.2017162076.
29. Mulligan PR, Prajapati HJ, Martin LG, Patel TH. Vascular anomalies: classification, imaging characteristics and implications for interventional radiology treatment approaches. *Br J Radiol.* 2014 Mar;87(1035):20130392. DOI: 10.1259/bjr.20130392.
30. Mylonas S, Brunkwall S, Brunkwall J. Vascular anomalies. Part II: vascular malformations. *Chirurg.* 2018 Apr;89(4):319-330. DOI: 10.1007/s00104-017-0572-3.
31. Cho SK, Do YS, Shin SW, Kim DI, Kim YW, Park KB, Kim EJ, Ahn HJ, Choo SW, Choo IW. Arteriovenous malformations of the body and extremities: analysis of therapeutic outcomes and approaches according to a modified angiographic classification. *J Endovasc Ther.* 2006 Aug;13(4):527-38. DOI: 10.1583/05-1769.1.
32. Höhn F, Hammer S, Fellner C, Zeman F, Uller W, Brill R, Guntau M, Wildgruber M, Wohlgemuth WA. 3T MRI of Peripheral Vascular Malformations: Characteristics and Comparison of Two Fat-Saturated sequences: Short Tau Inversion Recovery Versus Three-Dimensional High-Resolution Volume Interpolated Gradient Recalled Echo. *Rofo.* 2021 Apr;193(4):446-458. DOI: 10.1055/a-1253-8422.

33. Nassiri N, Cirillo-Penn NC, Thomas J. Evaluation and management of congenital peripheral arteriovenous malformations. *J Vasc Surg*. 2015 Dec;62(6):1667-76. DOI: 10.1016/j.jvs.2015.08.052.
34. Kociemba A, Karmelita-Katulaska K, Stajgis M, Oszkinis G, Pyda M. Distinguishing high-flow from low-flow vascular malformations using maximum intensity projection images in dynamic magnetic resonance angiography - comparison to other MR-based techniques. *Acta Radiol*. 2016 May;57(5):565-71. DOI: 10.1177/0284185115615005.
35. Herborn CU, Goyen M, Lauenstein TC, Debatin JF, Ruehm SG, Kröger K. Comprehensive time-resolved MRI of peripheral vascular malformations. *AJR Am J Roentgenol*. 2003 Sep;181(3):729-35. DOI: 10.2214/ajr.181.3.1810729.
36. Donnelly LF, Adams DM, Bisset GS 3rd. Vascular malformations and hemangiomas: a practical approach in a multidisciplinary clinic. *AJR Am J Roentgenol*. 2000 Mar;174(3):597-608. DOI: 10.2214/ajr.174.3.1740597.
37. Rammos SK, Gardenghi B, Bortolotti C, Cloft HJ, Lanzino G. Aneurysms Associated with Brain Arteriovenous Malformations. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2016 Nov;37(11):1966-1971. DOI: 10.3174/ajnr.A4869.
38. Costantino A, Vinters HV. A pathologic correlate of the 'steal' phenomenon in a patient with cerebral arteriovenous malformation. *Stroke*. 1986 Jan-Feb;17(1):103-6. DOI: 10.1161/01.str.17.1.103.
39. Chavhan GB. Appropriate selection of MRI sequences for common scenarios in clinical practice. *Pediatr Radiol*. 2016 May;46(6):740-7. DOI: 10.1007/s00247-016-3556-4.
40. Rak KM, Yakes WF, Ray RL, Dreisbach JN, Parker SH, Luethke JM, Stavros AT, Slater DD, Burke BJ. MR imaging of symptomatic peripheral vascular malformations. *AJR Am J Roentgenol*. 1992 Jul;159(1):107-12. DOI: 10.2214/ajr.159.1.1609682.

41. Tang MY, Chen TW, Zhang XM, Huang XH. GRE T2*-weighted MRI: principles and clinical applications. *Biomed Res Int.* 2014;2014:312142. DOI: 10.1155/2014/312142.
42. Wohlgemuth WA, Müller-Wille R, Teusch VI, Dudeck O, Cahill AM, Alomari AI, Uller W. The retrograde transvenous push-through method: a novel treatment of peripheral arteriovenous malformations with dominant venous outflow. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2015 Jun;38(3):623-31. DOI: 10.1007/s00270-015-1063-x.
43. Lee HN, Hyun D. Pulmonary Arteriovenous Malformation and Its Vascular Mimickers. *Korean J Radiol.* 2022 Feb;23(2):202-217. DOI: 10.3348/kjr.2021.0417.
44. Saboo SS, Chamarthy M, Bhalla S, Park H, Sutphin P, Kay F, Battaile J, Kalva SP. Pulmonary arteriovenous malformations: diagnosis. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2018 Jun;8(3):325-337. DOI: 10.21037/cdt.2018.06.01.
45. Lee BB. New approaches to the treatment of congenital vascular malformations (CVMs)--a single centre experience. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2005 Aug;30(2):184-97. DOI: 10.1016/j.ejvs.2004.10.006.
46. Ek ET, Suh N, Carlson MG. Vascular anomalies of the hand and wrist. *J Am Acad Orthop Surg.* 2014 Jun;22(6):352-60. DOI: 10.5435/JAAOS-22-06-352.
47. Ricci KW. Advances in the Medical Management of Vascular Anomalies. *Semin Intervent Radiol.* 2017 Sep;34(3):239-249. DOI: 10.1055/s-0037-1604297.
48. Müller-Wille R, Wildgruber M, Wohlgemuth WA. Interventional therapies of vascular malformations. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2019 Dec;144(24):1675-1680. DOI: 10.1055/a-0867-5017.
49. Langbroek GB, Horbach SE, van der Vleuten CJ, Ubbink DT, van der Horst CM. Compression therapy for congenital low-flow vascular malformations of the extremities: A systematic review. *Phlebology.* 2018 Feb;33(1):5-13. DOI: 10.1177/0268355516684694.

50. Freixo C, Ferreira V, Martins J, Almeida R, Caldeira D, Rosa M, Costa J, Ferreira J. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of vascular anomalies: A systematic review. *J Vasc Surg.* 2020 Jan;71(1):318-327. DOI: 10.1016/j.jvs.2019.06.217.
51. Sehgal SN. Sirolimus: its discovery, biological properties, and mechanism of action. *Transplant Proc.* 2003 May;35(3 Suppl):7S-14S. DOI: 10.1016/s0041-1345(03)00211-2.
52. Bevacqua M, Baldo F, Pastore S, Valencic E, Tommasini A, Maestro A, Rabusin M, Arbo A, Barbi E. Off-Label Use of Sirolimus and Everolimus in a Pediatric Center: A Case Series and Review of the Literature. *Paediatr Drugs.* 2019 Jun;21(3):185-193. DOI: 10.1007/s40272-019-00337-7.
53. Triana P, Dore M, Cerezo VN, Cervantes M, Sánchez AV, Ferrero MM, González MD, Lopez-Gutierrez JC. Sirolimus in the Treatment of Vascular Anomalies. *Eur J Pediatr Surg.* 2017 Feb;27(1):86-90. DOI: 10.1055/s-0036-1593383.
54. Hu J, Albadawi H, Chong BW, Deipolyi AR, Sheth RA, Khademhosseini A, Oklu R. Advances in Biomaterials and Technologies for Vascular Embolization. *Adv Mater.* 2019 Aug;31(33):e1901071. DOI: 10.1002/adma.201901071.
55. Khurshid I, Downie GH. Pulmonary arteriovenous malformation. *Postgrad Med J.* 2002 Apr;78(918):191-7. DOI: 10.1136/pmj.78.918.191.
56. Dutton JA, Jackson JE, Hughes JM, Whyte MK, Peters AM, Ussov W, Allison DJ. Pulmonary arteriovenous malformations: results of treatment with coil embolization in 53 patients. *AJR Am J Roentgenol.* 1995 Nov;165(5):1119-25. DOI: 10.2214/ajr.165.5.7572487.
57. Mangini M, Laganà D, Fontana F, Ianniello A, Nicotera P, Petullà M, Carrafiello G, Fugazzola C. Use of Amplatzer Vascular Plug (AVP) in emergency embolisation: preliminary experience and review of literature. *Emerg Radiol.* 2008 May;15(3):153-60. DOI: 10.1007/s10140-007-0696-8.

58. Lopera JE. The Amplatzer Vascular Plug: Review of Evolution and Current Applications. *Semin Intervent Radiol*. 2015 Dec;32(4):356-69. DOI: 10.1055/s-0035-1564810.
59. Wohlgemuth WA, Uller W, Müller-Wille R. Liquid embolic agents-Onyx as problem solver. *Radiologe*. 2013 Mar;53(3):223-9. DOI: 10.1007/s00117-012-2421-1.
60. Hill H, Chick JFB, Hage A, Srinivasa RN. N-butyl cyanoacrylate embolotherapy: techniques, complications, and management. *Diagn Interv Radiol*. 2018 Mar-Apr;24(2):98-103. DOI: 10.5152/dir.2018.17432.
61. Al-Hillawi L, Wong T, Tritto G, Berry PA. Pitfalls in histoacryl glue injection therapy for oesophageal, gastric and ectopic varices: A review. *World J Gastrointest Surg*. 2016 Nov 27;8(11):729-734. DOI: 10.4240/wjgs.v8.i11.729.
62. Won Y, Lee SL, Kim Y, Ku YM. Clinical efficacy of transcatheter embolization of visceral artery pseudoaneurysms using N-butyl cyanoacrylate (NBCA). *Diagn Interv Imaging*. 2015 Jun;96(6):563-9. DOI: 10.1016/j.diii.2015.01.003.
63. Polites SF, Watanabe M, Scorletti F, Patel MN, Ricci KW, Hammill AM, Dasgupta R. Single-stage embolization with n-butyl cyanoacrylate and surgical resection of venous malformations. *Pediatr Blood Cancer*. 2020 Mar;67(3):e28029. DOI: 10.1002/pbc.28029.
64. Takao H, Abe O. Triple-balloon-assisted *n*-butyl-2-cyanoacrylate embolization of a cirroid renal arteriovenous malformation. *Vasa*. 2020 Mar;49(2):147-150. DOI: 10.1024/0301-1526/a000817.
65. Venturini M, Lanza C, Marra P, Colarieti A, Panzeri M, Augello L, Gusmini S, Salvioni M, De Cobelli F, Del Maschio A. Transcatheter embolization with Squid, combined with other embolic agents or alone, in different abdominal diseases: a single-center experience in 30 patients. *CVIR Endovasc*. 2019 Feb 4;2(1):8. DOI: 10.1186/s42155-019-0051-7.

66. Guimaraes M, Wooster M. Onyx (Ethylene-vinyl Alcohol Copolymer) in Peripheral Applications. *Semin Intervent Radiol*. 2011 Sep;28(3):350-6. DOI: 10.1055/s-0031-1284462.
67. Hak JF, Tradi F, Bobot M, Brige P, Habert P, Chopinet S, Haffner A, Soulez G, Guillet B, Vidal V. Combination of Alcohol and EVOH as a New Embolic Agent: Midterm Tissue and Inflammatory Effects in a Swine Model. *Radiol Res Pract*. 2020 Oct 23;2020:8831060. DOI: 10.1155/2020/8831060.
68. Vollherbst DF, Chapot R, Bendszus M, Möhlenbruch MA. Glue, Onyx, Squid or PHIL? Liquid Embolic Agents for the Embolization of Cerebral Arteriovenous Malformations and Dural Arteriovenous Fistulas. *Clin Neuroradiol*. 2022 Mar;32(1):25-38. DOI: 10.1007/s00062-021-01066-6.
69. Nolte-Ernsting C, Mecklenbeck FP, Stehr A. Embolization of Type 2 Endoleaks in the Abdominal Aorta Using Ethylene Vinyl Alcohol Copolymer. *Rofo*. 2021 Dec;193(12):1426-1435. DOI: 10.1055/a-1502-7883.
70. Lazzaro MA, Badruddin A, Zaidat OO, Darkhabani Z, Pandya DJ, Lynch JR. Endovascular embolization of head and neck tumors. *Front Neurol*. 2011 Oct 17;2:64. DOI: 10.3389/fneur.2011.00064.
71. Kröncke TJ, Gauruder-Burmester A, Gronewold M, Lembcke A, Fischer T, Puls R, Juran R, Scheurig C, Neymeyer J, Hamm B. Technical success rate, peri-interventional complications and radiation exposure of the transarterial embolization for leiomyomas of the uterus. *Rofo*. 2004 Apr;176(4):580-9. DOI: 10.1055/s-2004-812748.
72. Hyodoh H, Hori M, Akiba H, Tamakawa M, Hyodoh K, Hareyama M. Peripheral vascular malformations: imaging, treatment approaches, and therapeutic issues. *Radiographics*. 2005 Oct;25 Suppl 1:S159-71. DOI: 10.1148/rg.25si055509.
73. Fahrni JO, Cho EY, Engelberger RP, Baumgartner I, von Känel R. Quality of life in patients with congenital vascular malformations. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2014 Jan;2(1):46-51. DOI: 10.1016/j.jvsv.2013.09.001.

74. Do YS, Yakes WF, Shin SW, Lee BB, Kim DI, Liu WC, Shin BS, Kim DK, Choo SW, Choo IW. Ethanol embolization of arteriovenous malformations: interim results. *Radiology*. 2005 May;235(2):674-82. DOI: 10.1148/radiol.2352040449.
75. Saeed Kilani M, Lepennec V, Petit P, Magalon G, Casanova D, Bartoli JM, Vidal V. Embolization of peripheral high-flow arteriovenous malformations with Onyx. *Diagn Interv Imaging*. 2017 Mar;98(3):217-226. DOI: 10.1016/j.diii.2016.06.017.
76. Salaskar AL, Razjouyan F, Cho AL, Sood RR, Akman A, Scher D, Venbrux AC, Sarin SN. Single institutional experience of peripheral applications of a liquid embolic agent: Ethylene Vinyl Alcohol Copolymer. *CVIR Endovasc*. 2020 Aug 2;3(1):38. DOI: 10.1186/s42155-020-00117-2.
77. De Beule T, Vranckx J, Verhamme P, Labarque V, Morren MA, Fourneau I, Maleux G. Transarterial embolization of peripheral arteriovenous malformations with ethylenevinyl alcohol copolymer - feasibility, technical outcomes, and clinical outcomes. *Vasa*. 2016 Nov;45(6):497-504. DOI: 10.1024/0301-1526/a000571.
78. Liu AS, Mulliken JB, Zurakowski D, Fishman SJ, Greene AK. Extracranial arteriovenous malformations: natural progression and recurrence after treatment. *Plast Reconstr Surg*. 2010 Apr;125(4):1185-1194. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3181d18070.
79. Culp WT, Glaiberman CB, Pollard RE, Wisner ER. Use of ethylene-vinyl alcohol copolymer as a liquid embolic agent to treat a peripheral arteriovenous malformation in a dog. *J Am Vet Med Assoc*. 2014 Jul 15;245(2):216-21. DOI: 10.2460/javma.245.2.216.
80. Brill RM, Guntau M, Wildgruber M, Brill E, Stangl F, Taute BM, Ukkat J, Goldann C, Wohlgemuth WA. Safety and effectiveness of Ethylene-Vinyl Alcohol Copolymer embolization of peripheral high flow arteriovenous malformations - results of a prospective study. *J Vasc Interv Radiol*. 2021 Sep 23:S1051-0443(21)01378-6. DOI: 10.1016/j.jvir.2021.09.008.

12. Danksagung

13. Lebenslauf

14. Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorgelegte Dissertation selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst und keine anderen Hilfsmittel als die im Literaturverzeichnis angegebenen Quellen verwendet habe. Ich versichere, dass ich alle wörtlich entnommenen Stellen und die sinngemäße Übernahme aus anderen Werken durch Angabe der Quelle kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich, dass die vorliegende wissenschaftliche Arbeit weder in gleicher, noch in ähnlicher Form an einer anderen Stelle zur Erlangung des akademischen Grades eingereicht wurde.

Ort, Datum

Unterschrift