

# ARTERIOVENØSE MALFORMASJONER



UNIVERSITET I OSLO, DET MEDISINSKE FAKULTET

Litteraturstudie

Mars 2012

Av: Arezo Kanani

Veileder: Ole Morten Rønning

## **INNHOOLD:**

1. ABSTRACT	3
2. INNLEDNING	4
2.1. oppgavevalg og problemstilling	4
2.2. epidemiologi	4
3. FORMÅL	5
4. METODE	5
5. INTRAKRANIELLE MALFORMASJONER OG ANEURISMER	6
6. ARTERIOVENØSE MALFORMASJONER	8
6.1. anatomi	8
6.2. etiologi	9
6.3. patofysiologi	10
6.4. symptomer	11
6.5. diagnostikk	12
6.6. gradering og blødningsrisiko	14
6.7. behandling	16
7. DISKUSJON	20
8. KONKLUSJON	23
9. REFERANSER	24

## 1. ABSTRACT

**Background:** Arteriovenous malformations (AVM) are rare intracranial pathological connections between arteries and veins with an intervening nidus. They are the leading cause to intracranial hemorrhage in young adults. Apart from hemorrhage, AVM can also cause epileptic seizures, headache and focal neurological deficits. However most of the AVMs are asymptomatic, but due to the development of cross-sectional brain imaging more of the lesions are incidentally discovered. Treatment of AVMs consists of neuromicrosurgery, stereotactic radiosurgery, endovascular techniques or conservative management.

**Objective:** To assess how to treat unruptured AVMs compared to ruptured ones.

**Method:** A literature search was carried out with help from supervisor. To get a synopsis of available information a search was done in "helsebiblioteket.no" using the term: AVM and treatment. An extensive search was done in PubMed using the keywords: AVM, intracranial malformations, treatment, invasive and conservative. We also hand searched following journals: Cochrane, Stroke, JAMA, NEJM and JNS. Last search was performed February 29<sup>th</sup> to ensure that the latest articles were included. Based on title and abstract relevant articles were chosen.

**Results:** Except for the ongoing ARUBA trial, no RCTs were found. We focused primarily on review articles published from internationally recognized databases with high impact factor. The treatment of AVM both ruptured and intact, is today based on Spetzler-Martin Grading scale and the restricted information available about the natural history.

**Conclusion:** The ARUBA trial will provide important information on treatment of unruptured AVMs in the future. However there is also need for a RCT that will assess interventional and conservative treatment in ruptured AVMs.

## 2. Innledning

### 2.1. oppgavevalg og problemstilling

En klam og fuktig sommerdag i 2010 legges inn en ung mann på nevrologisk avdeling, Peking Hospital, Beijing, Kina. Han har hatt en akutt hjerneblødning. Uten forvarsel gikk den unge mannen fra å leve et normalt fungerende liv til en tilværelse der han ikke kunne snakke, spise, gå eller gjøre rede for seg. Tre medisinstudenter fulgte overlege Dr. Liu på visitt. Hun spurte oss om mulige årsaker til mannens slag. Vi foreslo risikofaktorer som: hypertensjon, traume, trombe eller emboli. Han hadde ingen av delene. Han hadde perforert arteriovenøs malformasjon (AVM). Den unge mannens historie er inspirasjonen bak valget av problemstilling for prosjektoppgaven. Hvordan kunne en tilstand med tre enkle bokstaver som jeg kunne så lite om, ha så katastrofale følger? Dette tente nysgjerrigheten. I denne oppgaven ønsker jeg derfor

- å redegjøre for hva AVM er
- se på hvordan man behandler AVM før blødning kontra etter blødning.

### 2.2. epidemiologi

Årlig rammes rundt 14 500 mennesker av apoplexia cerebri i Norge. 80 % skyldes infarkt, 15 % er attribuert spontane intracerebrale blødninger og resterende 5 % skyldes subaraknoidalblødninger (SAH) (185). De siste årene har fokuset rundt intrakranielle vaskulære malformasjoner økt som følge av bedre billediagnostikk (1). Viktigste av malformasjonene er de arteriovenøse malformasjonene. Disse utgjør hovedårsaken, en tredjedel, til akutt spontan intracerebral blødning (ICH) hos yngre og står for 4 % av alle ICH (1,2,3,4, 187). I tillegg utgjør AVM 1-2 % av alle apoplexia tilfeller i alle aldersgrupper og 9 % av SAH(3, 6).

Som følge av at AVM er en såpass sjelden tilstand med en årlig insidens på 1,1 – 1,3 pr 100 000, i tillegg til dens komplikasjoner med døden som mulig endepunkt mangler det god nok forskning på dette området. Allikevel har forskere prøvd å få en bedre forståelse av AVM ved ulike studier. Oppgaven går nærmere inn på noen av disse.

### 3. Formål

Alle medisinstudenter ved Universitetet i Oslo må i løpet av studiet skrive en prosjektoppgave etter selvvalgt tema. Det endelige resultatet av fordypningen skal leveres inn som en skriftlig oppgave. Formålet med prosjektoppgaven er å gi oss en introduksjon til hvordan vi skal kritisk samle inn og vurdere vitenskapelige artikler for å besvare en problemstilling.

### 4. Metode:

Artiklene brukt i oppgaven ble hentet ved søk i ulike elektroniske databaser. Først ble det utført et pyramidesøk i helsebiblioteket.no for å få en viss oversikt over tilgjengelig informasjon. Deretter ble det gjort egne søk i tidsskrifter som Cochrane, Stroke, JAMA, NEJM og JNS. Nøkkelord brukt i forbindelse med søk i helsebiblioteket og tidsskriftene var AVM, treatment og surgery. Det ble også søkt etter artikler i referanselistene til de utvalgte artiklene.

I tillegg ble det gjort søk i PubMed. Følgende søkestrategi ble brukt (treff angitt):

#1 AVM AND arteriovenous malformations AND intracranial malformations	- (1808)
#2 treatment	- (7346568)
#4 invasive OR conservative	- (249114)
#5: #1 AND #2 AND #3	- (80)

Artiklenes innhold ble vurdert ut ifra tittel og abstract. Det ble kun brukt artikler publisert etter 1990 og ikke valgt noen språkrestriksjoner. Siste søk ble gjort 29. februar 2012 for å inkludere de nyeste artiklene også. Med hjelp av veileder ble de mest relevante artiklene til bruk i oppgaven valgt ut. Fokuset ble lagt på oversiktsartikler publisert av tidsskrift med internasjonal anerkjennelse og høy impact factor.

## 5. Intrakranielle malformasjoner og aneurismer:

Hjernens vaskulære malformasjoner kan grovt inndeles i to grupper: Benigne, prolifererende vaskulære anomalier, også kalt hemangiomer, og non-prolifererende vaskulære anomalier (4). Forskjellen, som også ligger i navnet, er at hemangiomer vokser ved proliferasjon av endotelcellene i motsetning til non-hemangiomer som skyldes hypertrofi med normalt endotelcelle turnover (4). Non-prolifererende hemangiomer (intrakranielle malformasjonene) deles videre i fem grupper: kavernøse malformasjoner, venøse malformasjoner, durale arteriovenøse fistler, kapillære telangiektasier og arteriovenøse malformasjoner (1).

**Kavernøse malformasjoner** er sirkulære, bær liknende lesjoner på 2-30mm som kan finnes i cerebrum, medulla spinalis og nerverøtter. De består av sammenflettede klynger av sinusoidale kanaler som er dilaterte, tynne (encellet) kapillærer uten elastiske fibre. CM dannes enten de novo eller kongenitalt. Kongenitale lesjoner er som regel multiple og har et alvorligere forløp (6,7). Avhengig av lokalisasjon presenterer CM med epilepsi, blødning, nevrologiske utfall eller myelopati (1) og de utgjør 10 % av alle symptomatiske vaskulære malformasjoner (1). Risikoen for blødning av en CM som enten er asymptomatisk eller debuterer med anfall er ganske lav, 0,4-2 % per år, men risikoen øker til 4-5 % pr år dersom CM presenterer med blødning (8,9,10,11) eller malformasjonen er dypt lokalisert (12). Indikasjonene for behandling er klinisk eller billeddiagnostisk gjentakende blødning og dårlig kontrollert epilepsi. Avhengig av lokalisasjonen kan CM behandles med kirurgisk reseksjon eller stråling, men i de fleste tilfeller foretrekkes kombinasjon av kirurgi og adjuvant strålingsterapi (1).

**Venøse malformasjoner** er anatomisk patologiske strukturer med abnormale tynne vegger og ofte dilaterte venøse kanaler, men med fysiologisk funksjon ved at de står for normal venøs drenering (1). Mellom vene-kanalene er det normalt fungerende hjernevev. Venøse malformasjoner har derfor ofte et benignt forløp uten forstyrrelse av hjernefunksjoner, men kan en sjelden gang gi opphav til epilepsi, motoriske eller sensoriske forstyrrelser eller trigeminus nevralsgi (13,14). Når det gjelder VM som risikofaktor for ICH har ulike studier vist en lav økning i blødningsrisiko. En studie påviste en økning på 0,34 % per år hos pasienter med kjent VM, mens annen studie viste ingen økt risiko for langtidsblødning (14,15). Faktisk er det vist at pasienter med VM som får blødning ofte har en CM i tillegg. Dette er viktig for behandlingen av VM. Dersom pasienten kun har en VM behandles den konservativt da risikoen som følger intervensjonell behandling er større enn blødningsrisikoen. Har pasienten en CM i tillegg behandles den kirurgisk men altså ikke den venøse malformasjonen (1).

**Durale arteriovenøse fistler** (også kalt durale AVM) er malformasjon i hjernens vene sinus med både dilaterte vener og tilførende arterier. De fleste er ervervede og ulike tilstander f.eks. trombose kan predisponere for DAVF. Pasientens symptomer følger den sinus som er affisert (1). Er sinus sigmoideus transversus påvirket vil pasienten ofte ha pulserende tinnitus (16,17). Ved lesjon i sinus cavernosus kan pasienten ha dobbeltsyn,

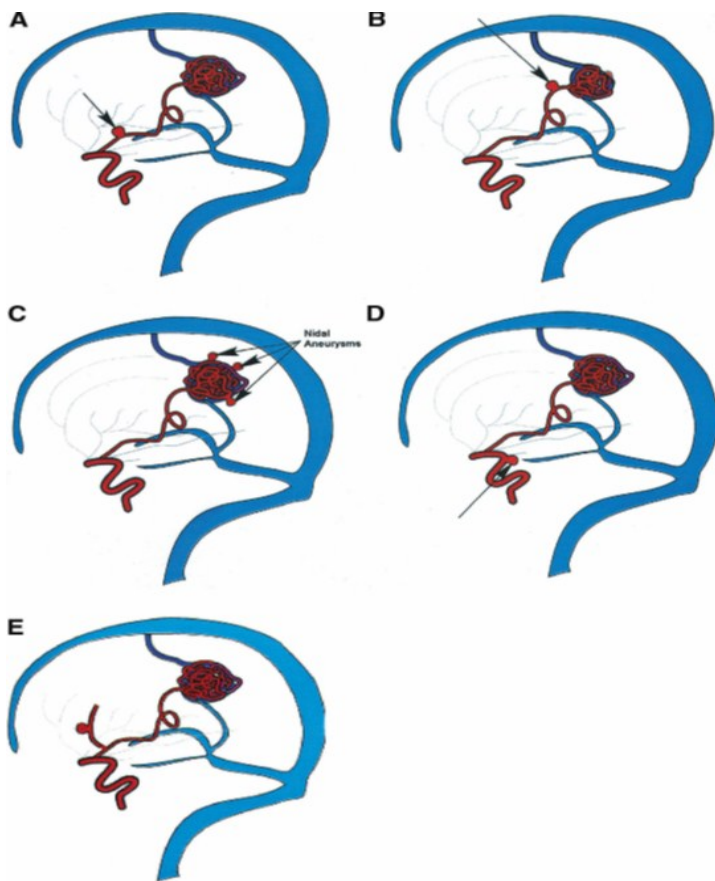
reduisert syn eller exophthalmos. Blødningsrisikoen for DAVF avhenger av i hvilken sinus lesjonen ligger, men den er gjennomsnittlig 2 % per år (16). Behandling av DAVF velges etter dens egenskaper og valget står da mellom tre modaliteter: kirurgi, stråling eller embolisering (1)

**Kapillære telangiektasier** er patologisk utvidede kapillærer og de finnes som regel i fossa posterior eller medulla spinalis. Disse malformasjonene eksisterer oftest sammen med andre typer malformasjoner (18,19,20). Veldig sjelden er de opphav til symptomer som epilepsi og blødning (1).

**Aneurismer** er patologiske utvidelser av karlumen (21, 188). Avhengig av morfologien kan de inndeles i tre grupper. Den første og mest vanlige typen er sacculære aneurismer som kjennetegnes ved at de mangler helt eller har meget tynn tunica media og lamina elastica interna. Disse lesjonene dannes ved turbulent blodstrøm eller økt intraluminalt trykk som generer vibrasjoner i karveggen. Når dette pågår over lengre tid blir karveggen til slutt utmattet, klarer ikke å stå imot det haemodynamiske stresset og dermed dilateres den (22,23). De aller fleste subarachnoidale blødningene (SAH) skyldes sacculære aneurismer og til tross for den lave prevalensen på 3,2 % (24,25), står rumpert aneurisme for 0,4-0,6 % av alle dødsfall. Dette skyldes den meget høye mortaliteten hvor 10 % dør før de når sykehus og den dårlige prognosen etter behandling (188).

Fusifforme aneurismer er den andre typen hvor hele karetets omkrets er dilatert. Atherosklerose er en risikofaktor for disse aneurismene (188). Siste typen er mycotiske aneurismer og disse skyldes en infeksjons embolus som oftest stammer fra en infeksjons endocarditt (26). De fleste aneurismene er asymptomatiske til de rumperer, men i noen tilfeller kan de gi symptomer som hodepine, ansiktssmerter, kranial neuropati og oculomotorius parese (27,28).

Aneurismer finnes ofte i tillegg til AVM, og de ligger enten i arterien, selve nøstet (se under) eller i venen (29). I relasjon til AVM kan aneurismer beskrives som enten å være "flow-related" (21), som betyr at aneurismet ligger et sted i karsystemet som tilfører blod til AVM, "non-flow related", som gjelder intrakranielle aneurismer uten assosiasjon til AVM, og til sist nidale aneurismer som er aneurismer som ligger i selve AVM nøstet (21). Det er usikkert om en AVM med aneurisme er mer utsatt for første gangs- eller residiverende blødning (30), men inndelingen er allikevel viktig da aneurismer som er utsatt for høyere trykk, flow-related og de nidale, er mer utsatt for blødning da pasienten kan blø både fra AVM og/eller aneurismet selv (21,31,32,33,34,35,36,37). I tillegg inndeles aneurismer i proximale og distale aneurismer, der de proximale er de som er assosiert med circulus Willisi eller dens grener (inkludert a. carotis interna, aa. communicantes anterior et posterior, a. basilaris, a. vertebralis og første deler av aa. cerebri anterior og posterior)(21). De distale gjelder alle utenom de proksimale (21).



Figur 1 (21): A og B: aneurismer som både er distale og flow-related. C viser nidale aneurismer. D: proksimalt flow-related aneurisme. E: Non-flow related aneurisme

## 6. Arteriovenøse malformasjoner

### 6.1. anatomi

Arteriovenøse malformasjoner er abnormale direkte forbindelser mellom arterier og vener, en shunt (29,38). Alle AVM har minimum en tilførende arterie eller arteriole ("feeding artery", (21)) som tilfører oksygenrikt blod til malformasjonen. Disse afferente årene stammer som regel fra grener av a. carotis interna og/eller aa.vertebrobasilaris, og i sjeldnere tilfeller fra a. carotis externa og aa. vertebrales (39). Ut ifra arterienes histologi, størrelse og forhold til nidus klassifiseres de i tre ulike grupper; perifere, terminale og penetrerende arterier (40). Inndelingen er viktig da den har betydning for estimering av blødningsrisikoen (21). Arteriene går så over til "nidus", som er kommuniserende venyler i et nøste (21,29,40). De varierer i størrelse fra 2 til 3,5 cm (41) og 90 % er lokalisert supratentorialt (187). Viktigst ved fastsettelse av lokalisasjon av AVM er om den ligger i thalamus, hypothalamus eller basal gangliene da det påvirker graderingen av AVM (se senere) (21). Nøstet kan også ha forbindelser til andre cerebrale vener (42). Fra nøstet går det en eller flere fraførende dilaterte vener. Venene går så sammen til en større vene som løper langs hjernens kortikale sulcus (40). Det drenerende venemønsteret er enten superficielt, hvor all blodet føres til det kortikale venesystemet, eller dypt, hvor drenasjen skjer i de dype venene; v.basalis, v. cerebra interna, v. cerebri precentralis etc (21,29). Det skiller mellom overflatisk og dyp

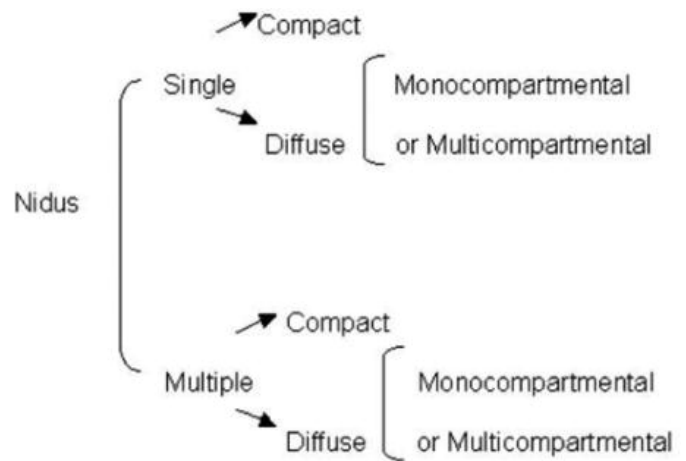


drenasje da de har ulik risiko for blødning (21). I de tilfellene hvor det finnes delvis dyp drenasje er det økt risiko for blødning ved kirurgisk reseksjon (43), men er det derimot **kun** dyp drenasje er det muligvis økt blødningsrisiko i det naturlige, ubehandlede forløpet (44,45,46,47).

Dersom en AVM består av en arterie, en nidus og en eller flere vener kalles den "monocompartmental" eller monolobulær (190). I "multicompartemental"

(multilobulære) AVM derimot finnes det flere tilførende arterier og drenerende vener slik at nidus består av flere mindre AVM. Skillet er viktig i forbindelse med behandling da man ved monolobulære AVM kun trenger å fjerne arterien for å eliminere hele malformasjonen. Ved multilobulære AVM derimot kreves det at hver eneste malformasjon fjernes. Overser man en lobulus kan det føre til akutt blødning eller residiverende AVM på grunn av ukomplett fjerning (190).

I tillegg finnes kryptiske AVM, dette er AVM som ikke oppdages ved angiografi (også kalt AOVm: angiographically occult VM) (48,49,50,51)



Figur 2 (190): Nidus inndeling

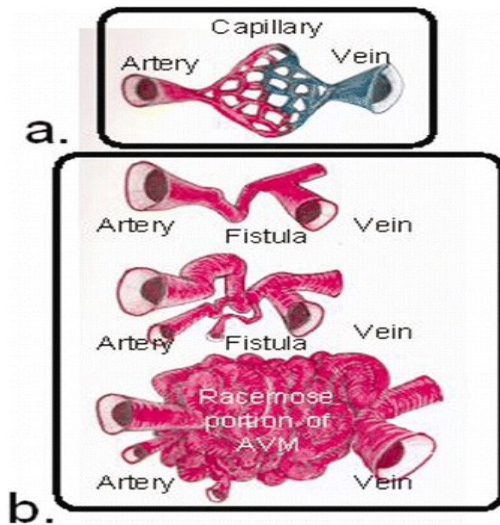
## 6.2. Etiologi

Etiologien til AVM er ukjent, men den regnes for å være multifaktoriell. På den ene siden er det blitt rapportert tilfeller av familieopphopning som kan støtte opp om genetisk mutasjon som mulig årsak, men samtidig kan man ikke utelukke at familietilfellene skyldes ren tilfeldighet (52,53). På den andre siden har man i årevis antatt AVM for å være sporadisk kongenitale, dette til tross for mangelfull forskning (3,187). En teori om patogenesen er at spedbarn blir født med vener i hjernen som tilsvarer den umodne og svakere embryonale venestrukturen (54), mens en annen går ut på at abnormal embryogenese fører til dannelsen av veneanomali som stenose, ektasi eller mangelfull utvikling (55,56,57,58,59). Disse umodne venene gjør dem mer mottakelige for påvirkninger som fører til dannelsen av AVM. Den mest anerkjente teorien derimot går ut på mangelfull kapillær utvikling hos embryoet i 7.-9. uke (60). Årsaken til dette er ukjent (54).

Eksempelvis kan stenose eller annen årsak til kronisk venøs hypertensjon føre til redusert perfusjon til hjernestrukturer og dermed hypoksi (61, 62,63). Hypoksien leder videre til stimulering av angiogenesen og dermed muligheten til dannelsen av arteriovenøs fistel. Som konsekvens av mangelen på kapillærenes trykkreduksjon

forplanter det høye arterielle trykket seg til venene. Disse venene kalles også røde vener da det oksygenerte blodet fra arteriene føres direkte til venene og gir dem den røde fargen (40,54). Slik oppstår en ond sirkel der shunten fører til økning i venetrykket og

opprettelse av kaskaden som til slutt danner og videreutvikler en AVM ved retrograde forandringer (61). Alternativt kan veneobstruksjon føre til stase som åpner allerede preeksisterende abnormale arterie-vene forbindelser, og dermed starter kaskademekanismen (61). Arteriene derimot gjennomgår normal modning (64,65,66).



Figur 3 (67): A viser normal arterie-kapillær-venestruktur. B viser hvordan en AVM utvikles ved retrograde forandringer.

### 6.3. Patofysiologi

Hjernens perfusjonstrykk (CPP: cerebral perfusion pressure) er summen av ulike gradienter som tilfører blod til hjernen (186). CPP kan også defineres som:

**$CPP = MAP - ICP$** , der MAP står for mean arterial pressure og ICP for intracranial pressure (186).

Hjernens blosirkulasjon (CBF: cerebral blood flow) er den aktuelle blodforsyningen i et gitt øyeblikk (186). CBF er avhengig av blodets viskositet, resistensen eller diameteren i årene og CPP, og kan alternativt defineres som:

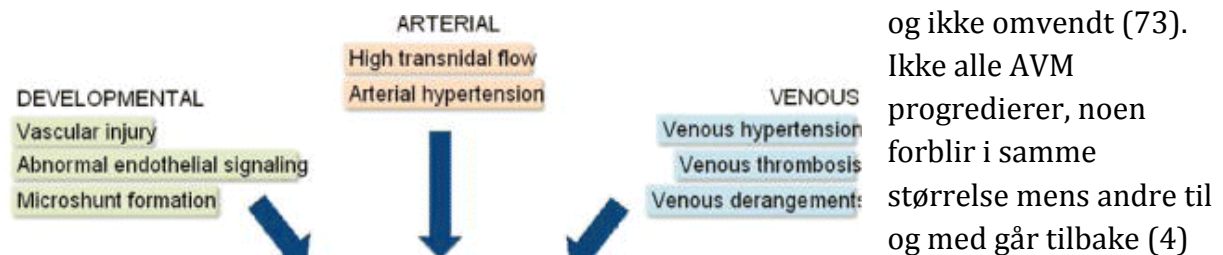
**$CBF = CPP / CVR$** , der CVR (cerebrovascular resistance) er resistensen i hjernens årer (186).

Som følge av den arteriovenøse shunten i malformasjonen genereres det et større trykk i AVM. Fra formlene ovenfor får vi da at en økning i trykket i malformasjonen, ICP, fører til redusert perfusjonstrykk i hjernen, CPP. Reduksjonen i CPP fører endelig til at de segmentene av hjernen med blodforsyning som påvirkes av AVM, hovedsakelig hjernevev rundt og distalt for malformasjonen, perfunderes mindre (62,63). Dette er også beskrevet som "steal" fenomenet (40,54).

Videre er det vist at graden av flow i de tilførende arteriene kan ha sammenheng med hvilke symptomer pasienten presenterer med (68,69). To ulike studier (68,69), som brukte henholdsvis transkranial Doppler og kontrast angiografi, kom frem til at

pasienter med nevrologiske symptomer som regel har større flow enn pasienter med blødning. Mulig forklaring til dette er steal: jo større flow i arteriene jo mer blod styrer unna det regionale hjernevevet som igjen kan gi flow-relaterte symptomer til iskemien (15-19).

AVM utvikles over flere år. En teori går ut på at mangelen på autoregulering i en AVM driver dens videre utvikling (71,72). For eksempel vil venøs hypertensjon kunne føre til at perfusjonstrykket faller under den nedre grensen for autoreguleringen og dermed stimulere AVM utvikling (72). Tilsvarende kan andre avvik fra normal karfysiologi også stimulere abnormal utvikling av kar (72). Til kontrast mener andre at det er tilstedeværelsen av en AVM som er selve årsaken til dysfunksjonen av autoreguleringen,



og ikke omvendt (73). Ikke alle AVM progredierer, noen forblir i samme størrelse mens andre til og med går tilbake (4)

Figur 4 demonstrerer ulike faktorer som kan hemme autoreguleringen (74,75,191).

## 6.4. Symptomer

To tredjedeler av befolkningen som har AVM har ingen symptomer. Blant de som diagnostiseres er 15 % asymptomatiske (4). Det finnes få gode studier som tar for seg prevalensen av ulike symptomer ved AVM. For å få et reelt bilde er befolkningsbaserte studier mest optimale, men disse finnes det ikke mange av. Derfor må det brukes sykehusbaserte studier. Al-Shahi og Warlow har i en oversiktsartikkel (4) kommet frem til tre studier, en befolknings- og to sykehusbaserte, som kan gi en viss pekepinn på symptomforekomsten.

Symptomene kan grovt deles i to grupper: blødning og blødningsrelaterte symptomer og symptomer uavhengig av blødning (76).

### A. Blødning:

**AVM-blødning:** Over halvparten av pasientene, 42-70 % (77,78,79,80), med symptomatisk AVM presenterer med blødning (80). Avhengig av lokalisasjonen kan blødningen ligge i parenkymet (de fleste (76)), ventriklene og/eller subarachnoidal

rommet (76).

Andre symptomer: pasienter kan også få epileptiske anfall, fokale nevrologiske utfall og andre symptomer som følge av blødningen (76).

### **B. Symptomer uavhengig av blødning:**

Epilepsi: er nest vanligste presentasjon (81), der 16-53 % presenterer med anfall uavhengig av blødning. Av disse utgjør grand mal anfall 27-35 %, mens resterende er partielle eller partiell komplekse anfall (82). En svensk studie viste at AVM er årsaken til 0,9 % av alle uprovoserte anfall (83). AVM-epilepsien kan kontrolleres med antiepileptika (84) og opp mot halvparten kan kureres med strålingsterapi (85). I tillegg har noen studier funnet at epilepsi forårsaket av AVM er oftere assosiert med større AVM der nidus er mer enn 6 cm i diameter. (86).

Hodepine: blødningsuavhengig hodepine forekommer hos 7-48 % (87). Tidligere ble det antatt at et bestemt mønster av hodepinen kunne brukes diagnostisk for å skille AVM hodepine fra migrene, men dette er ikke blitt bekreftet (88).

Fokale nevrologiske symptomer: 1-40 % debuterer med nevrologiske symptomer, hvor 4-8 % har progredierende symptomer (87) som kan feiltolkes som MS (89). Noen pasienter blir aldri kvitt symptomene sine mens hos andre remitterer de (4). Det store intervallet skyldes uenighet om bruk av en felles definisjon (76). Om de nevrologiske symptomene skyldes steal-fenomenet eller ytre trykk fra nøstet og hypertensjon i venene er fremdeles ukjent (90,91).

AVM debuterer som regel fra 10-55 år (29) og forekommer likt hos begge kjønn (82). De presenterer hyppigere med økende alder, 30-40 årene (1,29), men det finnes også tilfeller der de presenterer allerede i barndommen eller etter 50 årene. Det er rapportert at alder ved førstegangs presentasjon er forbundet med bestemte symptomer og morfologiske karakteristika (92). For eksempel har eldre pasienter høyere forekomst av nevrologiske symptomer, infratentoriale AVM og aneurismer, men mindre grad av dyp venøs drenasje. Risikoen for komplikasjoner er altså dynamisk i forhold til alder (46).

Et annet punkt å ta med seg er sammenhengen mellom pasienter som har HHT (hereditary haemorrhagic teleangiectasia, også kalt Osler-Weber-Rendu Syndrome) og AVM (4). HHT er en vaskulær dysplasi som angriper hud og slimhinner i lunger, GI-traktus og hjerne (4). Pasienter med HHT har høyere forekomst av AVM, nesten en tredjedel (93), men i forhold til sporadiske AVM er de oftere asymptomatiske (94).

## 6.5. Diagnostikk

Klinisk diagnostikk av AVM er veldig vanskelig da det ikke finnes noen patognomoniske tegn. Derfor er det viktig å alltid ha AVM i bakhodet som mulig diagnose, spesielt hvis en pasient presenterer med symptomene som nevnt ovenfor. Noen funn som allikevel oftere kan være assosiert med AVM enn andre er: pasient med HHT, pasienter i 30-40

årene og fokale nevrologiske utfall som kan progrediere, gå tilbake eller forbli uforandret over lang tid.

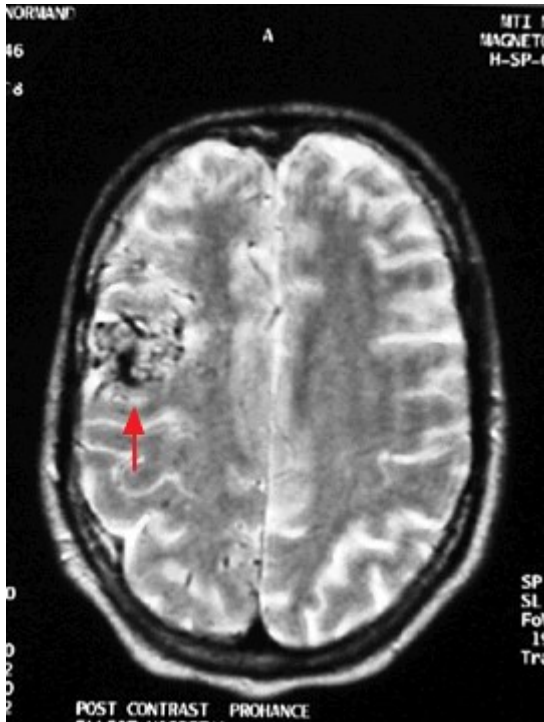
Med utviklingen av bedre billeddiagnostiske metoder oppdages AVM oftere i dag (80, 1). Som regel stilles diagnosen først når malformasjonen gir symptomer, men også tilfeldige funn kan forekomme (29, 187).

**CT:** Den lette anvendeligheten av CT gjør den hyppig til et første valg som supplerende undersøkelse. Første mulighet til å kunne diagnostisere en ukjent, symptomatisk AVM er derfor ofte ved CT (4). Av den grunn er det viktig å kunne gjenkjenne trekk som kan representere en AVM, selv om CT ikke er den optimale undersøkelsen. Ved CT uten kontrast er det kun asymmetri i vevstettheten som kan hinte til en AVM (4). Mindre AVM kan være så små at de ikke gir asymmetri en gang. Bedre egnet er CT med kontrast. Da vil det være mulig å se malformasjonens dilaterte karstruktur (95) og "flow voids" (187). Flow voids er mørke områder som kommer av at blodet ikke reflekterer ekko signalet. Disse finnes hyppigst i eller området rundt nidus (187). Med CT derimot kan det være vanskelig å skille en trombosert AVM fra en lav-gradig gliom (96).

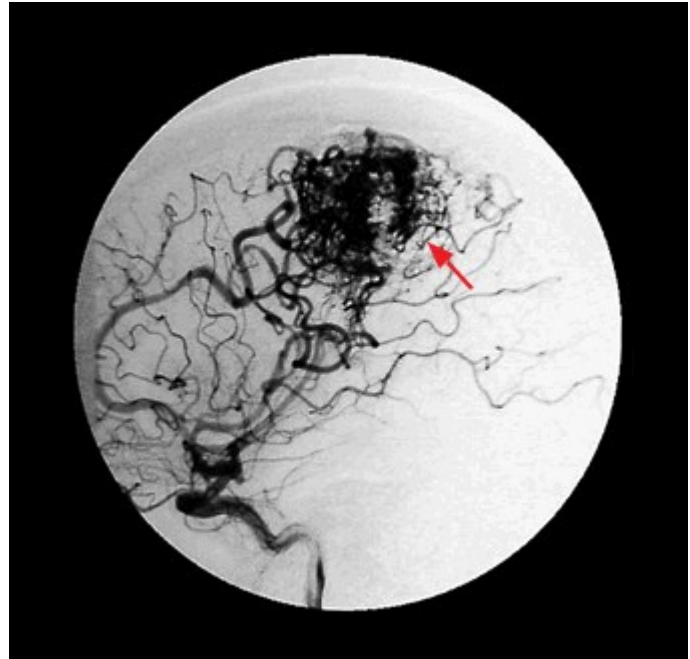
**MR:** MR, både T1 og T2, foretrekkes fremfor CT. For det første er MR meget sensitiv til å estimere størrelsen på nidus og den drenerende venen og i tillegg se på dens forhold til det omliggende hjernevevet (4, 187). For det andre kan man med MR avdekke skjult blødning relatert til AVM (187). Svakheten til MR ligger i å skille AVM-liknende neoplasmer fra ekte AVM, men dette scenarioet forekommer sjeldent (4). I tillegg brukes MR i oppfølgingen av pasienter etter behandling.

**Cerebral angiografi:** Angiografi er gullstandard for diagnostisering og planlegging og oppfølging av behandling (81,187). Fordelene med angiografi er at den gir et bedre bilde av lokalisasjonen og formen av nøstet, noe som er viktig for valg av behandlingsregime. Også venesystemet avbildes bedre og relasjonen AVM har til det omliggende vevet vurderes lettere (187). Benyttes kontrast i tillegg er det mulig å vurdere malformasjonens flow som er nødvendig for planlegging av endovaskulær behandling (187). Det er samtidig viktig å være klar over at vaskulære malformasjoner kan gi inntrykk av å være normale ved angiografi. Disse skyldes som regel CM, men man kan allikevel ikke utelukke AVM eller VM (18).

**Blødning og diagnostikk:** Da de fleste pasientene presenterer med blødning er det viktig å vite hvordan man skal oppdage en AVM "under" en ICH. Blødningen vil ofte presse sammen nidus og gjøre diagnostikk med CT nærmest umulig (187). I akutfasen er det derfor nødvendig med MR eller angiografi, eventuelt CT angio hvis de andre undersøkelsene ikke er tilgjengelige (187).



Figur (187-Guy Rordorf): MR som viser typisk flow void rundt nidus



Figur (187-Guy Rordorf): Angiogram av en typisk AVM

## 6.6. Gradering og blødningsrisiko

Gradering av AVM representerer risikoen som følger kirurgi (61). Blødningsrisikoen representerer risikoen som følger det naturlige forløpet av en AVM, altså risikoen av å behandle konservativt (61). Ved valg av behandlingsregime er det viktig å sette disse to opp mot hverandre for å eliminere det som er mest skadelig for pasienten.

**Graderingssystemet** mest brukt i dag er Spetzler and Martin (97,99,192). Dette er 5 poengs-system som klassifiserer AVM i en av fem grupper etter dens størrelse, lokalisasjon og venøse drenasje (61). Summen av poeng tilsvarer gruppen de tilhører.

### Spetzler Martin grading scale (61)

- **size of nidus**
  - small (<3cm) = 1
  - medium (3 - 6cm) = 2
  - large (> 6cm) = 3
- **eloquence of adjacent brain**
  - non-eloquent = 0
  - eloquent = 1
- **venous drainage**
  - superficial only = 0
  - deep = 1

Tabell (187): tallene viser antall poeng

I vurderingen av lokalisasjonen, eloquence, gis det poeng dersom malformasjonen ligger i hjernestammen, thalamus, hypothalamus, pedunculus cerebellaris, sensorimotoriske cortex, språksenteret eller primære visuelle cortex (38).

AVM som faller under **I** og **II** gruppe er lav-gradige lesjoner. Alle disse lesjonene anbefales til kirurgi på grunn deres lave risiko, 0,9 % (99), for komplikasjoner (61,81). Grad **III** lesjoner har også lav morbiditet på 3,9 % (100) og både asymptomatiske og symptomatiske lesjoner anbefales til operasjon. Disse bør allikevel vurderes individuelt etter hvilke punkter i graderingen malformasjonen har fått poeng for (81). Grad **IV** og **V** lesjoner, med behandlingsassosiert risiko på 9-38.8 % (101), er ofte så komplekse at konservativ behandling er eneste mulighet (61).

Fordelen med Spetzler-Martin graderingen er at den er enkel og rask å bruke. Ulempen derimot er at den ikke tar hensyn til de andre risikofaktorene for blødning.

### **Blødningsrisiko**

Det er viktig å merke seg at de fleste studiene som har sett på ulike blødningsrisikoer er urandomsierte og gjort på selekterte pasienter, da de er basert på pasienter i spesialisthelsetjenesten og ikke på den generelle populasjonen (76). Hvorvidt resultatene kan generaliseres for pasienter med AVM er derfor usikkert og må tolkes med forsiktighet.

Langtidsrisikoen for blødning hos en pasient med urupturert AVM er estimert til å være 2-3 % per år (102-106). Tas det hensyn til pasienters ulike risikofaktorer kan den årlige risikoen variere fra 0,9 % for de som presenterer uten blødning, har overfladisk lokalisert AVM og fravær av dyp drenasje, til 34,4 % per år blant de som har det motsatte (107). Den viktigste risikofaktoren som øker sannsynligheten for blødning er tidligere blødning fra malformasjonen (76,108,109). Første året etter initial blødning øker blødningsrisikoen til 6-18 % (110), men dersom malformasjonen ikke blør de neste tre årene faller risikoen tilbake til samme nivå som for urupturerte AVM (111). Risikoen etter annen gangs blødning øker til hele 25 % det påfølgende året (112). I en studie publisert av Stroke kom de frem til at AVM som er assosiert med aneurisme også øker blødningsrisikoen, til det dobbelte (113). Pasienter som presenterer med epilepsi derimot var ikke assosiert med økt risiko for blødning senere (113). Samme studie fant også at verken alder, kjønn, størrelse eller dyp lokalisasjon gav økning i risiko (113). Dette står i kontrast til en studie fra Columbia Study Group, der de kom frem til at dyp lokalisasjon er en risikofaktor til ny blødning (76). Columbia studien viste også at økende alder sammen med første gangs blødning og dyp drenasje var risikofaktorer, mens kjønn, AVM størrelse og assosiert aneurisme ikke var det. I motsetning oppgis det et annet sted at mindre AVM, under 3 cm, er inverst regulert med både blødningsrisiko og størrelsen på hematomet (54,114-116).

Den kumulative blødningsinsidensen, tilsvarende livstidsrisikoen, beregner pasientens personlige blødningsrisiko og vil derfor være mer brukbar for å sammenlikne blødningsrisiko mot terapi (117). Livstidsrisikoen for blødning hos en pasient med AVM

er gitt ved den forenklete formelen: livstidsrisiko =  $105 - \text{pasientens alder}$  (117,187). Den er også definert som:  $1 - (1-p)^N$ , der p er den årlige risikoen og N forventet gjenværende leveår (117).

Den blødningsrelaterte mortaliteten til urupturerte AVM er estimert til 1,5 % per år, som er mye lavere enn først antatt (60,103). Den høyeste mortaliteten som er blitt rapportert var i en svensk studie der den var på 9 % (79). Etter førstegangsblødning derimot vil mortaliteten øke til 10-30 % (108). Når det kommer til morbiditeten har studier vist at morbiditet etter parenkymatøs blødning som skyldes AVM er lavere enn blødning som ikke skyldes AVM (118-120). Årlig morbiditet er på 2-3 %, men den øker til 20-30 % etter blødning (60). Det spekuleres i om dette skyldes at det hovedsakelig er yngre som får AVM-blødning (2).

## 6.7. Behandling

Blødning er den mest fryktede komplikasjonen av AVM på grunn av dens høye risiko for død og alvorlige neurologiske sekveler (29,113). Målet med behandlingen er derfor å redusere blødningsrisikoen så mye som mulig, og i beste fall eliminere den helt. Subtotal eliminering av malformasjonen vil ikke redusere fremtidig blødningsrisiko(110). I tillegg til å redusere risikoen for blødning vil fjerning av AVM også lette assosierte symptomer (110). AVM kan behandles enten konservativt eller intervensjonelt med tre modaliteter: nevrokirurgi, stereotaktisk bestråling eller embolisering (29,81,110).

**Nevrokirurgi:** Kirurgisk behandling starter med kraniotomi og deling av dura for å få oversikt over nidus, de drenerende venene og omliggende korteks under mikroskopi. Deretter identifiseres den venøse drenasjen for å muliggjøre retrograd disseksjon til selve nidus (1,60). Når nidus er lokalisert dissekeres den fri. De tilførende arteriene blir så identifisert og delt (60). Det er viktig å ikke skade nidus eller venene før blodtilførselen i arteriene er stoppet. For å få med små kollateraler som ofte er årsaken til vanskelige ukontrollerbare blødninger, angripes arterien proksimalt hvor det finnes færre kollateraler (60). Ved å stoppe blodtilførselen i arteriene kollapser nidus og venene, og de kan da enklere fjernes (60). For å sikre at det ikke finnes AVM-rester som kan være kilder til dødelige blødninger postoperativt, inspiseres hulrommet nøye og pasienten sendes straks til angiografi (1,60). Finnes det vevsrester sendes pasienten øyeblikkelig til operasjonsstuen igjen (1). Operasjonen utføres med pasienten i narkose. Kun i sjeldne tilfeller der det er nødvendig å vurdere hjernefunksjoner underveis er pasienten våken (1).

Ved AVM reseksjon redistribueres blodet som vanligvis gikk gjennom malformasjonen til omliggende normale kar. Disse har på grunn av kronisk hypoperfusjon maksimalt dilaterte kar (1,81). Når de plutselig får mye større blodtilførsel klarer de ikke alltid å trekke seg sammen, og dersom karenes kapasitet overskrides kan det føre til



postoperativ hyperperfusjons blødning (1,81). Ved å gradvis introdusere de omliggende karene til økt blodtilførsel får de tid til å gjenoppta perfusjonsbalansen og autoregulering og slik unngå overbelastning. Dette gjøres ved embolisering preoperativt. Kirurgi kombinert med emboliersing vil i tillegg reduserer risikoen for intraoperativ blødning (1,121-123,124,125,193). Postoperativt holdes pasientens systoliske blodtrykk under 100 mgHg i 24-36 timer, for å redusere risikoen for postoperativ hyperperfusjonsblødning. I tillegg vil pasienter som presenterte med anfall bli behandlet med antiepileptikum i ett år postoperativt (126). Med et komplikasjonsfritt forløp skrives pasienten ut som regel etter 5 dager (1). Største fordelene med kirurgisk reseksjon er at blødningsrisikoen relatert til AVM elimineres helt med en gang uten latenstid (76), med unntak av få tilfeller med residiv (127). Ulempene er komplikasjoner som følger kirurgi generelt: infeksjon, reaksjon på anestesimiddel, og komplikasjoner relatert til kraniotomi eller AVM reseksjonen (3).

**Stereotaktisk bestråling:** Ved strålingsterapi benyttes en stereotaktisk ring rundt hodet som er fiksert til skallen slik at pasienten immobiliseres. Ringen gir et nøyaktig tredimensjonalt bilde av malformasjonen ved CT, MR eller angiografi. I tillegg er den festet til utstyret som tilfører stråling slik at strålene kan rettes nøyaktig mot der avbildingen viser malformasjonen ligger. Hundrevis av enkeltstråler sendes non-parallel ut fra hele ringen. Der alle strålene konvergerer konsentreres en strålingsdose som er sterk nok til å indusere vevsskade ved en patologisk prosess som fører til proliferasjon av endotelcellene (128). En enkeltstråle derimot er for svak til å skade hjernevevet og dermed spares vevet som strålen går igjennom til det når sitt mål (129). Dosene og koordinatene til AVM regnes utifra et program på datamaskinen (129). Det finnes to typer strålingsterapi: strålekniv og gammakniv (29). Gammakniv bruker radioaktivt kobolt for å generere fotoner, mens ved strålekniv kommer fotonene fra høy energetiske elektroner som treffer tungt metall (129).

Preoperativt får pasienten 10 mg diazepam. Det er ikke nødvendig å barbere skallen. Postoperativt følges pasienten opp med årlig angiografi, oftere hvis det oppstår komplikasjoner. Dersom all flow er stoppet regnes pasienten for å være kurert (129) og dermed elimineres blødningsrisikoen. Dette tar 1-3 år (129). Den lange latenstiden er den viktigste ulempen. I denne perioden forblir pasientens blødningsrisiko uendret (130-132). I tillegg er pasienten utsatt for radiologisk vevesnekrose som fører til skade av hjernevev ved strålingsoverdosis (133-137,3). På den andre siden vil for lav strålingsdose føre til mislykket lumenokklusjon og vedvarende blødningsrisiko (133-137). Fordelene ligger i at prosedyren er non-invasiv, tar ikke mer enn ett døgn, kan utføres under lokalanestesi og dermed unngå komplikasjonene av generell anestesi og kirurgi (29).

**Endovaskulær behandling:** Endovaskulær behandling brukes sjeldent som kurerende behandling alene, men som adjuvant og palliativ terapi. Ved hjelp av mikrokatetere føres embolisk materiale til ønsket behandlingssted. Enten brukes fast materie, som kan være

fibre, polyvinyl alkohol, mikroballonger og mikrocoiler, eller væske agens som består av cyanoacrylat monomerer (IBCA og NBCA) og polymer løsninger (EVAL-copolymer) (138-141). Siste årene er det også utviklet et nytt stoff, Onyx. Den viser seg å være like effektiv som NBCA (110), men den mistenkes for å ha færre bivirkninger (116,142,143).

Formålene med preoperativ embolisering er å redusere risikoen for blødning intra- og postoperativt (60,84), å okkludere intranidale aneurismer og å behandle AVM som ikke er tilgjengelig kirurgisk (1). Mislykkes man med karobstruksjon kan det dannes en hypoperfusjon som induserer utviklingen av kollateraler. Disse kan være vanskeligere å behandle senere (144,145).

**Konservativ behandling:** Konservativ terapi består av symptomatisk behandling av pasienten (3). Det kan være optimal behandling av epilepsi, behandling av hodepine eller andre symptomer. For asymptomatiske pasienter med tilfeldig oppdagelse er det viktig med videre oppfølging og utredning. Her blir det da viktig å ta hensyn til malformasjonenes naturlige forløp (se blødningsrisiko).

**Anbefalinger:** AVM er komplekse lesjoner som ofte behandles med flere modaliteter. Dette krever et tverrfaglig samarbeid mellom nevrologer, nevrokirurger, radiologer etc. (1,110). Både Stroke og British Journal of Neurosurgery har publisert en oversiktsartikkel for anbefaling av AVM-behandling (81,110). Disse anbefalingene er ikke basert på randomiserte kontrollerte studier (81).

Begge artiklene presiserer at i akutfasen av en livstruende blødning må pasienten opereres øyeblikkelig for å fjerne hematomet (81). Under en akuttblødning er det kun de overfladiske malformasjoene, grad I eller II, som fjernes samtidig med hematomet (81). Skyldes blødningen dype malformasjoner må hematomet tas hånd om før videre utredning med angiogram (81).

Utenom akuttsituasjonen velges terapiform ved å vurdere pasientens blødningsrisiko ved konservativ behandling mot komplikasjonene ved intervensjonell behandling. I tillegg vil pasientens alder, komorbiditet og generelle nevrologiske status spille inn (1, 81,97,146-148). For grad I og II lesjoner anses kirurgi for å være beste behandling (97, bok 3,97,108,149,150), med suksessrate på 92-100 % for grad I lesjoner og 95 % for grad II lesjoner (97,148,150). Risikoen som følger kirurgi for disse gradene er 5 % (1). For grad II malformasjoner som ligger dypt eller i forbindelse med vitalt hjernevev (eloquent), er kirurgi assosiert med mye høyere risiko og derfor foretrekkes stereotaktisk strålingsterapi (60,151-155). Strålingsterapi er også anbefalt for pasienter som ikke kan eller ønsker å gjennomgå kirurgi (156). Etter 1-3 års behandling vil 8 av 10 AVM bli utryddet (1,131,157). Risikoen som følger strålingsterapi over tre år vil være 14-19 %, da blødningsrisikoen forblir den samme i tillegg til at det må tas hensyn til sannsynligheten for strålingsnekrose på 2 % (81). AVM av grad III representerer en vanskelig og heterogen gruppe da deres mortalitet og morbiditet kan enten likne grad

I/II lesjoner eller IV/V (110). Grad III AVM har en kirurgisk suksessrate på 68,2 % i det korte forløpet og 88,6 % over lengre tid (131,150,157). Avhengig av størrelsen på malformasjonen vil ulike modaliteter foretrekkes. For de mindre er mikrokirurgi egnet, men for større lesjoner vil stråling være et bedre valg på grunn av høyere blødningsrisiko ved kirurgi (100). Grad IV malformasjoner gir et tilfredsstillende resultat hos 73 % (97,148,158), mens grad V kun 57,1 % (148,150,158,159). I tillegg er kirurgi ved grad V assosiert med en morbiditetsrate på 14,3 % og mortalitet på 4,8 % (148,150,158,159). Stereotaktisk strålingsterapi kan benyttes på AVM med grad III til V, men bare hvis det endelige målet er komplett oblitasjon (81). Grad IV og V vil på grunn av deres kompleksitet kun behandles intervensjonelt dersom det er mulighet for bedring, ellers anbefales konservativ behandling (47,81,115,160,161).

Når det gjelder endovaskulær behandling anbefales det til grad II og III, og kun til grad IV og V som tilleggsbehandling med kirurgi eller stråling (81). Unntak til grad IV og V er for å behandle AVM assosierte symptomer hos inoperable pasienter med steal eller for å redusere ødem intrakranielt ved å redusere venøs outflow (1,81). Kurativ embolisering har suksessratio på 5-20 % (151-153,155,162,168-177), men med nyere midler som Onyx og NBCA kan den økes til 50 % (157,177-181). Embolisering kan benyttes med strålingsterapi, men det anbefales å unngå det hvis mulig da det emboliske materialet gjør siktet ved stråling dårligere, og dermed reduserer oblitasjonsraten (129). Komplikasjonene er rapportert til å være 2-5 % for blødning, 10-14 % for nye nevrologiske symptomer og 1 % for mortaliteten (163,152,164,165-167).

For assosierte aneurismer anbefales det å behandle disse samtidig med AVM dersom man har klart innsyn (81,110). Hvis ikke anbefales det å behandle de separat etter aneurisme rasjonale med kirurgisk klipping eller endovaskulær coiling (182,187). På grunn av mangelen av effekt på blødningsrisikoen i det lange løp, er embolisering ikke anbefalt som generell behandling for aneurisme okklusjon (81).

Det finnes ingen generelle anbefalinger for behandling av asymptomatiske AVM som ikke har blødd. For de malformasjonene som har blødd, anbefales intervensjonell behandling til tross for manglende studier som støtter dette (110).

## 7 Diskusjon:

I denne oppgaven var målet å finne ut hvordan man skal behandle en AVM som har blødd kontra de som ikke har blødd. Dette er et effektspørsmål der vi ønsker å sammenlikne utfallet i de to gruppene basert på det eneste som skiller dem, altså behandlingen. Studier som er egnet til å svare på dette er randomiserte kontrollerte studier (RCT). Randomisering er utrolig viktig for å kunne sammenlikne to grupper. Ved tilfeldig fordeling av pasientene til de to ulike gruppene vil andre faktorer, confoundere, som pasientene har med seg fordeles likt mellom kontroll- og intervensjonsgruppen. Med balansering av confoundere sikres dermed at en eventuelt differanse mellom gruppene faktisk skyldes selve intervensjonen og ikke andre tilleggsfaktorer. I tillegg er det viktig at både pasienter og behandlere er blindet for å unngå at deres subjektive meninger skal over- eller underestimere effekten av de ulike behandlingsmetodene. Når vi ønsker vi å sammenlikne AVM som ikke har blødd mot de som har det, trengs det altså to RCT. En som sammenlikner effekten behandlingstyper hos de som ikke har blødd og en annen som sammenlikner effekten av behandlingstyper blant de som har blødd (3). I mars 2012 finnes ingen av delene. Et annet viktig poeng er at studiene må være prospektive. Ved å følge opp pasienter på en standardisert og kontinuerlig måte, får vi et mye mer reelt bilde av urupturerte AVMs forløp og den langsiktige effekten av intervensjonsbehandling. For at dette skal være mulig med en sjelden tilstand som AVM kreves det samarbeid mellom flere sykehus både nasjonalt og internasjonalt (3).

American stroke association har kommet med anbefalinger for behandling av AVM. Disse er hovedsakelig basert på retrospektive studier. Deres største ulempe er at disse studiene er ukontrollerte og urandomiserte, noe som gjør spillerommet for confoundere større. De skiller heller ikke mellom asymptomatiske og symptomatiske AVM. Så selv om en grad I malformasjon som aldri har blødd viser kjempegode resultater med mikrokirurgi, er det ikke mulig å fastsette det som den beste behandlingen så lenge vi ikke kan sammenlikne den med en kontroll. Et annet problem er at behandlerne som rapporterer disse tilfellene som regel rapporterer en kasus som har gått veldig bra eller veldig galt. Denne seleksjonsbiasen gjør at det er de ekstreme tilfellene som rapporteres. Disse resultatene kan derfor sjelden appliseres til de resterende pasientene som ligger i mellom. Det at behandler ikke er blindet ved retrospektive studier kan by på problem ved at personens subjektive analysering av behandlingsresultatet er fokusert på noe som vedkommende ønsker å bevise eller motbevise. Slik kan det bevises eller bekreftes en sammenheng som ikke er reell. Derfor er betydningen av en prospektiv og blindet studie viktig.

Behandlingen av arteriovenøse malformasjoner har frem til nå vært basert på antakelser om risiko ved intervensjonell terapi sammenlignet med risiko ved naturlige forløpet. Denne vurderingen må behandlere stort sett gjøre etter eget skjønn da det ikke finnes noen internasjonal algoritme for fremgangsmåten. På grunn av malformasjonenes kompleksitet og heterogenitet har det ført til ulike tendenser i behandling. Eksempelvis i

Nord-Amerika foretrekkes kirurgisk fjerning, mens i Europa behandles flere endovaskulært (3). Dette kan skyldes mangelen på god litteratur, men også muligvis at valg av behandling i dag er mer basert på tilgjengelige ressurser enn vitenskap. I tillegg er det de siste årene blitt fokusert mer på den lave blødningsrisikoen som følger asymptomatiske AVM som vi oppdager flere av. Sammenliknes disse med den estimerte risikoen som følger de ulike behandlingsmodalitetene, viser det seg at pasienten faktisk kanskje utsettes for **større** risiko når de behandles intervensjonelt fremfor konservativt (3,38). Dessuten er det rimelig å anta at de pasientene som har gjennomgått intervensjonell terapi er pasientene med det minst morbide og komplekse bildet. Dette kan igjen føre til falskt høye mortalitets og morbiditets risikoer hos pasientene som behandles konservativt, da de i utgangspunktet representerer en selektert gruppe med dårligere prognose. Disse er alle spørsmål som kan best besvares ved prospektive RCT.

Ved søk i databaser fantes det to systematiske oversikter som tok for seg behandlingen av AVM, en fra Cochrane publisert i 2010 (3) og en fra JAMA publisert i 2011 (38). Begge artiklene kom frem til at det ikke finnes gode nok studier til å svare på dette og at det er et sterkt behov for RCT. Artikkelen fra Cochrane inkluderte kun RCT. Av disse var det bare ARUBA som holdt deres standard, mens tre andre RCT ble ekskludert. Dermed hadde de ikke noe materiale til å lage metaanalyse av. Artikkelen fra JAMA derimot tok for seg både observasjonsstudier og kohortstudier, men ingen RCT. De fremstillet metaanalyser for mortaliteten, langtids blødningsrisikoen, komplikasjonene og suksessraten. Tallene ble presentert som et samlet tall og separat for henholdsvis kirurgi, stråling og embolisering. De tok ikke for seg multimodalitetsbehandling. Deres konklusjon var at dødeligheten etter behandling er redusert, men at blødningsrisikoen derimot er økt. Til tross for mangelen på RCT, mente de i tillegg at det er forsvarlig å anbefale rupturerte AVM til intervensjonsterapi, på grunn av den høye påfølgende risikoen for ny blødning (81,110,183).

Mortaliteten ble totalt rapportert til å reduseres, RR 0,68 per 100 personår med konfidensintervall 0,61-0,76, men for de ulike modalitetene var det kun strålingsterapi som var assosiert med statistisk signifikant reduksjon i dødelighet, med RR 0,5 og KI 0,43-0,58 (38). Dette kan skyldes seleksjonsbias da pasienter som presenterer med blødning gjennomgår kirurgi i akutfasen og ikke stråling (38). Nedgangen i dødeligheten kan også forklares med bedre behandlingsteknikk (38). Blødningsrisikoen var samlet økt, RR på 1,4 per 100 personår. Både resultatene for strålingsterapi og embolisering var statistisk signifikant med økning i blødningsrisiko, mens det motsatte gjaldt for kirurgi hvor RR var 0,18 og KI 0,10-0,30. Resultatet kan stå i sammenheng med den lange latenstiden ved strålingsterapi i kombinasjon med at flere behandles med stråling (38). Vellykket fjerning av malformasjonen og komplikasjonsraten var angitt til å være gjennomsnittelig 96 % og 7,4 % for kirurgi, 38 % og 5,1 % for strålingsterapi og 13 % og 6,6 % for embolisering. Dette stemmer godt overens med hva tidligere studier har vist. Et viktig poeng er at i alle de tre gruppene hadde over 90 % av pasientene rupturert AVM. Dermed blir resultatene ubrukelige for å kunne forstå bedre hvordan

AVM som ikke har blødd skal behandles. Samtidig trekker de frem i artikkelen at alle de inkluderte studiene var observasjons studier, og at resultatene derfor verken kan benyttes for å sammenlikne risikoer eller gevinster mellom de ulike modalitetene (38). Når de blander ulike studietyper blir det også vanskeligere å kunne bruke resultatene på den enkelte pasient (38).

ARUBA: A Randomized trial of Unruptured Brain Arteriovenous malformations.

Dette er en internasjonal, multisenter, randomisert, kontrollert, åpen og prospektiv klinisk studie som sammenligner intervensjonell behandling med konservativ behandling hos pasienter med urupturert AVM (3). Deres primære formål er å vurdere dødeligheten mellom gruppene. Dette gjør de ved å vurdere tre utfall:

1. Er medisinsk behandling bedre enn intervensjons behandling?
2. Dersom medisinsk behandling ikke viser seg å være mer effektivt, er den like effektiv som intervensjonsbehandlingen? Ingen forskjell er studiens nullhypotese (189).
3. Etter fem års oppfølging etter randomiseringen, er risikoen for død eller klinisk forverring redusert med medisinsk behandling?

I studien tar de også for seg sekundære utfall, som forskjellen i livskvalitet, forekomsten av blødning etc. (184,189). Studien startet i april 2007 og over de neste 5-10 årene håpet de på å rekruttere 800 pasienter, men på grunn av den lave rekrutteringsraten ble de nødt til å redusere antallet til 400. Følgelig endres studiens "power" og evne til å oppdage behandlingseffekt. Studiens evne til å forkaste en falsk nullhypotese, power, reduseres fra 87 til 80 % (184,189). Graden for å oppdage en risikofull blødning eller død derimot øker fra 40 til 47 % (184,189). ARUBA møter alle kriteriene som nevnt i starten av diskusjonen for at den kan kalles en RCT. Over de neste årene vil dens resultater forhåpentligvis svare på hvordan asymptomatiske, tilfeldig oppdagede AVM skal behandles. Per dags dato derimot finnes det ingen gode nok studier til å svare på verken dette eller problemstillingen i oppgaven.

## 8. Konklusjon

Arteriovenøse malformasjoner er den viktigste årsaken til intrakraniell blødning hos yngre. Det er en sjelden sykdom med insidens på 1,3 per 100 000 mennesker, men på grunn av dens katastrofale følger er den meget viktig. Mer enn to tredjedeler som har AVM er asymptomatiske. Av de som får symptomer, presenterer mer enn halvparten med blødning eller epilepsi. Gullstandarden for diagnostikk er cerebral angiografi, men også MR er et godt valg. Det finnes i mars 2012 ingen randomiserte kontrollerte studier på hvordan AVM som har blødd versus de som ikke har blødd bør behandles. En studie under utarbeidelse som tar for seg nettopp dette er ARUBA. Resultatet av denne vil være veldig viktig for behandlingen av AVM i fremtiden.

Til tross for mangelen på god kunnskap har ASA (American Stroke Association) kommet med anbefaling for AVM behandling. Grad I og II anbefales behandlet med mikrokirurgi eller strålingsterapi. Grad III er en heterogen gruppe som må vurderes individuelt. Deres behandling består av kirurgi og/eller stråling kombinert med endovaskulær behandling. De mer sjeldne, men alvorligere lesjonene, grad IV og V, behandles konservativt med symptomatisk behandling. Unntaksvis kan noen av lesjonene med karakteristika som muliggjør oblitasjon behandles intervensjonelt. AVM som presenterer med blødning anbefales å behandle intervensjonelt på grunn av den påfølgende økningen i risiko for ny blødning fra 2 % opp til 34 %. For asymptomatiske AVM derimot er det ikke gitt spesifikk anbefaling. For disse blir det viktigste foreløpig å kartlegge potensielle risikofaktorer som disponerer pasientens malformasjon til å blø, og deretter sammenlikne blødningsrisikoen med risikoen for intervensjonell behandling. Så langt har ikke behandlere tatt spesielt hensyn til det naturlige forløpet til AVM, men heller prøvd å behandle AVM intervensjonelt der det er mulig.

## 9. Referanser

1. Brown RD Jr, Flemming KD, Meyer FB, Cloft HJ, Pollock BE, Link MJ: Natural History, Evaluation, and Management of Intracranial Vascular Malformations. *Mayo Clin Proc* 2005, 80(2):269-281
2. Choi JH, Mast H, Sciacca RR, Hartmann A, Khaw AV, Mohr JP, Sacco RL, Staph C: Clinical Outcome After First and Recurrent Hemorrhage in Patients With Untreated Brain Arteriovenous Malformation. *Stroke* 2006, 37:1243-1247
3. Al Shahi R, Ross J: Interventions for treating brain arteriovenous malformations in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, CD 003436
4. Al-Shahi R, Warlow C: A systematic review of the frequency and prognosis of arteriovenous malformations of the brain in adults. *Brain* 2001, 124:1900-1926
5. Kloster R: Subarachnoid hemorrhage in Vestfold county. Occurrence and prognosis. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1997, 117:1879-82
6. Zabramski JM, Wascher TM, Spetzler RF, et al: The natural history of familial cavernous malformations: results of an ongoing study. *J Neurosurg* 1994, 80:422-432
7. Rigamonti D, Hadley MN, Drayer BP, et al: Cerebral cavernous malformations: incidence and familial occurrence. *N Engl J Med* 1988, 319:343-347
8. Robinson JR, Awad IA, Little JR: Natural history of the cavernous angioma. *J Neurosurg* 1991, 75:709-714
9. Aiba T, Tanaka R, Koike T, Kameyama S, Takeda N, Komata T: Natural history of intracranial cavernous malformations. *J Neurosurg* 1995, 83:56-59
10. Kondziolka D, Lunsford LD, Kestle JR: The natural history of cerebral cavernous malformations. *J Neurosurg* 1995, 83:820-824
11. Kupersmith MJ, Kalish H, Epstein F, et al: Natural history of brainstem cavernous malformations. *Neurosurgery* 2001, 48:47-53
12. Porter PJ, Willinsky RA, Harper W, Wallace MC: Cerebral cavernous malformations: natural history and prognosis after clinical deterioration with or without hemorrhage. *J Neurosurg* 1997, 87:190-197
13. Saito Y, Kobayashi N: Cerebral venous angiomas: clinical evaluation and possible etiology. *Radiology* 1981, 139:87-94
14. McLaughlin MR, Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford S, Lunsford LD: The prospective natural history of cerebral venous malformations. *Neurosurgery* 1998, 43:195-200
15. Kondziolka D, Dempsey PK, Lunsford LD: The case of conservative management of venous angiomas. *Can J Neurol Sci* 1991, 18:295-299
16. Brown RD Jr, Wiebers DO, Nichols DA: Intracranial dural arteriovenous malformations: a clinical, radiologic, and long-term followup study [abstract]. *Stroke* 1992, 23:157. Abstract 85
17. Awad IA, Little JR, Akrawi WP, Ahl J: Intracranial dural arteriovenous malformations: factors predisposing to an aggressive neurological course. *J Neurosurg* 1990, 72:839-850
18. Robinson JR Jr, Awad IA, Masaryk TJ, Estes ML: Pathological heterogeneity of angiographically occult vascular malformations of the brain. *Neurosurgery* 1993, 33:547-554
19. Awad IA, Robinson JR Jr, Mohanty S, Estes ML: Mixed vascular malformations of the brain: clinical and pathogenetic considerations. *Neurosurgery* 1993, 33:179-188
20. McCormick WF: Pathology of vascular malformations of the brain. In: Wilson CB, Stein BM, eds. *Intracranial Arteriovenous Malformations*. Baltimore, Md: Williams & Wilkins; 1984:44-63
21. Atkinson RP, Awad IA, Batjer HH, Dowd CF, Furlan A, et al: Reporting Terminology for Brain Arteriovenous Malformations Clinical and Radiographic Features for Use in Clinical Trials. *Stroke* 2001, 32:1430-1442
22. Austin G, Fisher S, Dickson D, et al.: The significance of the extracellular matrix in intracranial aneurysms. *Ann Clin Lab Sci* 1993, 23:97-105
23. Wiebers DO, Piepgras DG, Meyer FB, et al: Pathogenesis, natural history, and treatment of unruptured intracranial aneurysms. *Mayo Clin Proc* 2004, 79:1572-1583



24. Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, et al: Incidental findings on brain MRI in the general population. *N Engl J Med* 2007, 357:1821-1828
25. Vlak MH, Algra A, Brandenburg R, Rinkel GJ: Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2011, 10:626-636
26. Patel RL, Richards P, Chambers DJ, Venn G: Infective endocarditis complicated by ruptured cerebral mycotic aneurysm. *J R Soc Med* 1991, 84:746-747
27. Raps EC, Rogers JD, Galetta SL, et al: The clinical spectrum of unruptured intracranial aneurysms. *Arch Neurol* 1993, 50:265-268
28. Friedman JA, Piepgras DG, Pichelmann MA, et al: Small cerebral aneurysms presenting with symptoms other than rupture. *Neurology* 2001, 57:1212-1216
29. Kirkeby OJ: Behandling av arteriovenøse misdannelser i hjernen. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002, 13:122
30. Meisel HJ, Mansmann U, Alvarez H, Rodesch G, Brock M, Lasjaunais P: Cerebral arteriovenous malformations and associated aneurysms: analysis of 305 cases from a series of 662 patients. *Neurosurgery* 2000, 46:793-800; discussion 800-802
31. Batjer H, Suss RA, Samson D: Intracranial arteriovenous malformations associated with aneurysms. *Neurosurgery* 1986, 18:29-35
32. Marks MP, Lane B, Steinberg GK, et al: Intranidal aneurysms in cerebral arteriovenous malformations: evaluation and endovascular treatment. *Radiology* 1992, 182:355-360
33. Brown RD Jr, Wiebers DO, Forbes SG: Unruptured intracranial aneurysms and arteriovenous malformations: frequency of intracranial hemorrhage and relationship of lesions. *J Neurosurg* 1990, 73:859-863
34. Marks MP, Lane B, Steinberg GK, et al: Hemorrhage in intracerebral arteriovenous malformations: angiographic determinants. *Radiology* 1992, 182:355-360
35. Perata HJ, Tomsick TA, Tew JM Jr: Feeding artery pedicle aneurysms: association with parenchymal hemorrhage and arteriovenous malformations of the brain. *J Neurosurg* 1994, 80:631-634
36. Turjman F, Massoud TF, Viñuela F, et al: Correlation of the angioarchitectural features of cerebral arteriovenous malformations with clinical presentation of hemorrhage. *Neurosurgery* 1995, 37:856-862
37. Willinsky R, Lasjaunias P, terBrugge K, et al: Brain arteriovenous malformations: analysis of the angio-architecture in relationship to hemorrhage (based on 152 patients explored and/or treated at the hospital de Bicêtre between 1981 and 1986). *J Neuroradiol* 1988, 15:225-237
38. van Beijnum J, van der Worp HP, Buis DR, Al-Shahi Salman R, et al: Treatment of brain arteriovenous malformations: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011, 306(18):2011-2019
39. Miyachi S, Negoro M, Handa T, Sugita K: Contribution of meningeal arteries to cerebral arteriovenous malformations. *Neuroradiology* 1993, 35:205-209
40. Grzyska U, Fiehler: Pathophysiology and Treatment of Brain AVMs\*. *Clin Neuroradiol* 2009. 19:82-90
41. Pasqualin A, Barone G, Cioffi F, Rosta L, Scienza R, Da Pian R: The relevance of anatomic and hemodynamic factors to a classification of cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 1991, 28:370-379
42. Yamada SM, Brauer FS, Colohan ART, Won DJ, Siddiqi J, et al: Concept of arteriovenous malformation compartments and surgical management. *Neurol Res* 2004, 26:288-300
43. Hamilton MG, Spetzler RF: The prospective application of a grading system for arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 1994, 34:2-6; discussion 6-7
44. Pollock BE, Flickinger JC, Lunsford LD, Bissonette DJ, Kondziolka D: Factors that predict the bleeding risk of cerebral arteriovenous malformations. *Stroke* 1996, 27:1-6
45. Kader A, Young WL, Pile-Spellman J, Mast H, Sciacca RR, Mohr JP, Stein BM, The Columbia University AVM Study Project: The influence of hemodynamic and anatomic factors on

- hemorrhage from cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 1994, 34:801–807; discussion 807–808
46. Nataf E, Meder JF, Roux FX, Blustajn J, Merienne L, Merland JJ, Schlienger M, Chodkiewicz JP: Angioarchitecture associated with haemorrhage in cerebral arteriovenous malformations: a prognostic statistical model. *Neuroradiology* 1997, 39:52–58
  47. Marks MP, Lane B, Steinberg GK, Chang PJ: Hemorrhage in intracerebral arteriovenous malformations: angiographic determinants. *Radiology* 1990, 176:807–813
  48. Lobato RD, Perez C, Rivas JJ, Cordobes F: Clinical radiological, and pathological spectrum of angiographically occult vascular malformations. Analysis of 21 cases and review of the literature. [Review]. *J Neurosurg* 1988, 68:515-531
  49. Robinson JR Jr, Awad IA, Masaryk TJ, Estes ML: Pathological heterogeneity of angiographically occult vascular malformations of the brain. *Neurosurg* 1993, 33:547-555
  50. Tomlinson FH, Houser OW, Scheithauer BW, Sundt TM Jr, Okazaki H, Parisi JE: Angiographically occult vascular malformations: a correlative study of features on magnetic resonance imaging and histological examination. *Neurosurg* 1994, 34:792-800
  51. Hallam DK, Russell EJ: Imaging of angiographically occult cerebral vascular malformations. [Review]. *Neuroimaging Clin N Am* 1998, 8:323-347
  52. van Beijnum J, van der Worp HB, Schippers HM, van Nieuwenhuizen O, Kappelle LJ: Familial occurrence of brain arteriovenous malformations: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007, 78:1213-1217
  53. Brouillard P, Vikkula M: Genetic causes of vascular malformations. *Hum Mol Genet* 2007, 15:Spec No.2:R140-9
  54. Redekop G, TerBrugge K, Montanera W, Willinsky R: Arterial aneurysms associated with cerebral arteriovenous malformations: classification, incidence, and risk of hemorrhage. *J Neurosurg* 1998, 89:539-546
  55. Bederson JB, Wiestler OD, Brustle O, Roth P, Frick R, Yasargil MG: Intracranial venous hypertension and the effects of venous outflow obstruction in a rat model of arteriovenous fistula. *Neurosurgery* 1991, 29:341–350
  56. Herman JM, Spetzler RF, Bederson JB, Kurbat JM, Zabramski JM: Genesis of a dural arteriovenous malformation in a rat model. *J Neurosurg* 1995, 83:539–545
  57. Lawton MT, Jacobowitz R, Spetzler RF: Redefined role of angiogenesis in the pathogenesis of dural arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1997, 87:267–274
  58. Streeter G: The development of the venous sinus of the dura mater in the human embryo. *Am J Anat* 1915, 18:145–178
  59. Streeter G: The developmental alterations in the vascular system of the brain of the human embryo. *Contrib Embryol* 1918, 8:5–38
  60. Weerakkody RA, Trivedi R, Santarius T, Kirollis RW: Arteriovenous malformations [review]. *British Journal of Neurosurgery* 2009. 23(5):494-498
  61. Wilson CB: Cryptic vascular malformations. *Clin Neurosurg* 1992, 38:49–84
  62. Young WL, Kader A, Pile-Spellman J, Ornstein E, Stein B, Project TUCAS: Arteriovenous malformation draining vein physiology and determinants of transnidial pressure gradients. *Neurosurgery* 1994, 35:389-396
  63. Morgan M, Winder M: Haemodynamics of arteriovenous malformations of the brain and consequences of resection: a review. *J Clin Neurosci* 2001, 8:216-224
  64. Deshpande DH, Vidyasagar C: Histology of the persistent embryonic veins in arteriovenous malformations of brain. *Acta Neurochir (Wien)* 1980, 53:227–236
  65. Mullan S: Reflections upon the nature and management of intracranial and intraspinal vascular malformations and fistulae. *J Neurosurg* 1994, 80:606–616
  66. Mullan S, Mojtahedi S, Johnson DL, Macdonald RL: Cerebral venous malformation-arteriovenous malformation transition forms. *J Neurosurg* 1996, 85:9–13
  67. Pietilä TA, Zabramski JM, Thellier-Janko A, Duvencek K, Bichard WD, Brock M, et al.: Animal model for cerebral arteriovenous malformation. *Acta Neurochir (Wien)* 2000, 142:1231–1240

68. Manchola I, De Salles A, Foo T, Ackerman R, Candia G, Kjellberg R: Arteriovenous malformation hemodynamics: a transcranial Doppler study. *Neurosurgery* 1993, 33:556-562
69. Norris JS, Valiante TA, Wallace MC, Willinsky RA, Montanera WJ, terBrugge KG, et al.: A simple relationship between radiological arteriovenous malformation hemodynamics and clinical presentation: a prospective, blinded analysis of 31 cases. *J Neurosurg* 1999, 90:673-679
70. Symon L: The concept of intracerebral steal. *Int Anesthesiol Clin* 1969, 7:597-615
71. Pries AR, Secomb TW, Gaetgens P: Structural adaptation and stability of microvascular networks: theory and simulations. *Am J Physiol* 1998, 275:H349-H360
72. Quick CM, Hashimoto T, Young WL: Lack of flow regulation may explain the development of arteriovenous malformations. *Neurol Res* 2001, 23:641-644
73. Spetzler RF, Wilson CB, Weinstein P, Mehdorn M, Townsend J, Telles D: Normal perfusion pressure breakthrough theory. *Clin Neurosurg* 1978, 25:651-672
74. Hashimoto T, Emala CW, Joshi S, Mesa-Tejada R, Quick CM, Feng L, et al.: Abnormal pattern of Tie-2 and vascular endothelial growth factor receptor expression in human cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 2000, 47:910-919
75. Phatouros CC, Halbach VV, Dowd CF, Lempert TE, Malek AM, Meyers PM, et al.: Acquired pial arteriovenous fistula following cerebral vein thrombosis. *Stroke* 1999, 30:2487-2490
76. Hartmann A, Mast H, Choi JH, Staph C, Mohr JP: Treatment of Arteriovenous Malformations of the Brain. *Current neurology and neuroscience Reports* 2007, 7:28-34
77. Choi JH, Mohr JP: Brain arteriovenous malformations in adults. *Lancet Neurol* 2005, 4:299-308
78. Al Shahi R, Bhattacharya JJ, Currie DG, et al.: Prospective, population-based detection of intracranial vascular malformations: the Scottish Intracranial Vascular Malformation Study (SIVMS). *Stroke* 2003, 34:1163-1169
79. Hillman J: Population based analysis of arteriovenous malformation treatment. *J Neurosurg* 2001, 95:633-637
80. Brown RD Jr, Wiebers DO, Torner JC, O'Fallon WM: Frequency of intracranial hemorrhage as a presenting symptom and subtype analysis: a population-based study of intracranial vascular malformations in Olmsted County, Minnesota. *J Neurosurg* 1996, 85:29-32
81. Ogilvy CS, Stieg PE, Awad I, Brown RO, et al: Recommendations for the Management of Intracranial Arteriovenous Malformations. *Stroke* 2001, 32:1458-1471
82. Hofmeister C, Staph C, Hartmann A, et al.: Demographic, morphological, and clinical characteristics of 1289 patients with brain arteriovenous malformations. *Stroke* 2000, 31:1307-1310
83. Forsgren L, Prospective incidence study and clinical characterization of seizures in newly referred adults. *Epilepsia* 1990, 31:292-301
84. Wilkholm G, Lundquist C, Svendsen P: The Goteborg cohort of embolized cerebral arteriovenous malformations: a 6-year follow-up. *Neurosurgery* 2001, 49:799-805
85. Schauble B, Cascino GD, Pollock BE, et al.: Seizures outcomes after stereotactic radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *Neurology* 2004, 63:683-687
86. Crawford PM, West CR, Chadwick DW: Cerebral arteriovenous malformations and epilepsy: factors in the development of epilepsy. *Epilepsia* 1986b, 27:270-275
87. Mast H, Mohr JP, Osipov A, et al.: 'Steal' is an unestablished mechanism for the clinical presentation of cerebral arteriovenous malformations. *Stroke* 1995, 26:1215-1220
88. Frishberg BM: Neuroimaging in presumed primary headache disorders. *Semin Neurol* 1997, 17:373-382
89. Stahl SM, Johnson KP, Malamud N: The clinical and pathological spectrum of brain-stem vascular malformations. Long-term course stimulates multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1980, 37:25-29
90. Taylor CL, Selman WR, Ratcheson RA: Steal affecting the central nervous system. *Neurosurgery* 2002, 50:679-689
91. Miyasaka Y, Kurata A, Tanaka R, et al.: Mass effect caused by clinically unruptured cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 1997, 41:1060-1063
92. Staph C, Khaw AV, Siacca RR, et al.: Effect of age on clinical and morphological characteristics in patients with brain arteriovenous malformation. *Stroke* 2003, 34:2664-2669

93. Willemse RB, Mager JJ, Westermann CJ, Overtoot TT, et al.: Bleeding risk of cerebrovascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Neurosurg* 2000, 92:779-784
94. Guttmacher AE, Marchuk DA, White RI Jr: Hereditary hemorrhagic telangiectasia. [Review]. *N Engl J Med* 1995, 333:918-924
95. Kumar AJ, Fox AJ, Viñuela F, Rosenbaum AE: Revisited old and new CT findings in unruptured larger arteriovenous malformations of the brain. *J Comput Assist Tomogr* 1983, 8:645-655
96. Wharen RE Jr, Scheithauer BW, Laws ER Jr: Thrombosed arteriovenous malformations of the brain. An important entity in the differential diagnosis of intractable focal seizure disorders. *J Neurosurg* 1982, 57:520-526
97. Spetzler RF, Martin NA: A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1986, 65:476-483
98. Shi YQ, Chen XC: A proposed scheme for grading intracranial arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1986, 65:484-489
99. Morgan MK, Rochford AM, Tsahsarlis A, Little N, Faulder KC: Surgical risks associated with the management of Grade I and II brain arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 2004, 54:832-839
100. Lawton MT: UCSF Brain arteriovenous malformation study project. Spetzler-Martin Grade III arteriovenous malformations: surgical results and a modification of the grading scale. *Neurosurgery* 2003, 52:856-864
101. Mullan S, Mojthedi S, Johnson DL, MacDonald RL: Embryological basis of some aspects of cerebral vascular fistulas and malformations. *J Neurosurg* 1996, 85:1-8
102. Brown RD Jr, Wiebers DO, Forbes G, et al: The natural history of unruptured intracranial arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1988, 68:352-357
103. Crawford PM, West CR, Chadwick DW, Shaw MD: Arteriovenous malformations of the brain: natural history in unoperated patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986, 49:1-10
104. Graf CJ, Perret GE, Torner JC: Bleeding from cerebral arteriovenous malformations as part of their natural history. *J Neurosurg* 1983, 58:331-337
105. Ondra SL, Troupp H, George ED, Schwab K: The natural history of symptomatic arteriovenous malformations of the brain: a 24-year follow-up assessment. *J Neurosurg* 1990, 73:387-391
106. Mast H, Young WL, Koennecke HC, et al: Risk of spontaneous haemorrhage after diagnosis of cerebral arteriovenous malformation. *Lancet* 1997, 350:1065-1068
107. Staph C, Mast H, Sciacca RR, et al.: Predictors of hemorrhage in patients with untreated brain arteriovenous malformation. *Neurology* 2006, 66:1350-1355
108. Hartmann A, Mast H, Mohr JP, et al: Morbidity of intracranial hemorrhage in patients with cerebral arteriovenous malformation. *Stroke* 1998, 29:931-934
109. Mast H, Young WL, Koennecke HC, Sciacca RR, et al.: Risk of spontaneous haemorrhage after diagnosis of cerebral arteriovenous malformation. *Lancet* 1997, 350: 1065-1068.
110. Starke RM, Komotar RJ, Hwang BY, Fischer LE, et al.: Treatment guidelines for cerebral arteriovenous malformation microsurgery. *Br J Neurosurg* 2009, 23:376-386
111. Fleetwood IG, Steinberg GK: Arteriovenous malformations. *Lancet* 2002, 359:863-873
112. Forster DM, Steiner L, Hakanson S: Arteriovenous malformations of the brain: a long-term clinical study. *J Neurosurg* 1972, 37:562-570
113. da Costa L, Wallace MC, ter Brugge KG, O'Kelly C, et al.: The natural history and predictive features of hemorrhage from brain arteriovenous malformations. *Stroke* 2009, 40:100-105
114. Graf CJ, Perret GE, Torner JC: Bleeding from cerebral arteriovenous malformations as part of their natural history. *J Neurosurg* 1983, 58:331-337
115. Waltimo O: The change in size of intracranial arteriovenous malformations. *J Neurol Sci* 1973, 19:21-27
116. Duong DH, Young WL, Vang MC, et al.: Feeding artery pressure and venous drainage pattern are primary determinants of hemorrhage from cerebral arteriovenous malformations. *Stroke* 1998, 29:1167-1176

117. Kondziolka D, McLaughlin MR, Kestle JR: Simple risk predictions for arteriovenous malformation hemorrhage. *Neurosurgery* 1995, 37:851-855
118. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C: A prospective study of acute cerebrovascular disease in the community: the Oxfordshire Community Stroke Project—1981–86. 2. Incidence, case fatality rates and overall outcome at one year of cerebral infarction, primary intracerebral and subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990, 53:16–22
119. Thrift AG, Dewey HM, Macdonell RA, McNeil JJ, Donnan GA: Incidence of the major stroke subtypes: initial findings from the North East Melbourne stroke incidence study (NEMESIS). *Stroke* 2001, 32:1732–1738
120. Hanel RA, Xavier AR, Mohammad Y, Kirmani JF, et al.: Outcome following intracerebral hemorrhage and subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res*, 2002, 24(suppl 1):S58–S62
121. Drake CG: Cerebral arteriovenous malformations: considerations for and experience with surgical treatment in 166 cases. *Clin Neurosurg* 1979, 26:145–208
122. Mullan S, Brown FD, Patronas NJ: Hyperemic and ischemic problems of surgical treatment of arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1979, 51:757–764
123. Nornes H: Hemodynamic aspects of cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 1980, 53:456–464
124. Sarwar M, McCormick WF: Intracerebral venous angioma: case report and review. *Arch Neurol* 1978, 35:323–325
125. Wilson CB, Hoi Sang U, Domingue J: Microsurgical treatment of intracranial vascular malformations. *J Neurosurg* 1979, 51:446–454
126. Piepgras DG, Sundt TM Jr, Ragoowansi AT, Stevens L: Seizure outcome in patients with surgically treated cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1993, 78:5-11
127. Kader A, Goodrich JT, Sonstein WJ, et al.: Recurrent cerebral arteriovenous malformations after negative postoperative angiograms. *J Neurosurg* 1996, 85:14-18
128. Schneider BF, Eberhard DA, Steiner LE: Histopathology of arteriovenous malformations after gamma knife radiosurgery. *J Neurosurg* 1997, 87:352-357
129. Friedman WA, Bova FJ: Radiosurgery for arteriovenous malformations. *Neurol Res* 2011, 33:803-819
130. Friedman WA, Blatt DL, Bova FJ, et al.: The risk of hemorrhage after radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1996, 84:912-919
131. Maruyama K, Kawahara N, Shin M, et al.: The risk of hemorrhage after radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *N Engl J Med* 2005, 352:146-153
132. Nataf G, Ghossoub M, Schlienger M, et al.: Bleeding after radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 2004, 55:298-305
133. Spiegelmann R, Friedman WA, Bova FJ: Limitations of angiographic target localization in planning radiosurgical treatment. *Neurosurgery* 1992, 30:619-623
134. Kondziolka D, Lunsford LD, Kanal E, Talagala L: Stereotactic magnetic resonance angiography for targeting in arteriovenous malformation radiosurgery. *Neurosurgery* 1994, 35:585-590
135. Bova FJ, Friedman WA: Stereotactic angiography: an inadequate database for radiosurgery? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991, 20:891-895
136. Blatt DR, Friedman WA, Bova FJ: Modifications based on computed tomographic imaging in planning the radiosurgical treatment of arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 1993, 33:588-595
137. Aoki S, Sasaki Y, Machida T, Hayashi N, Shirouzu I, et al.: 3D-CT angiography of cerebral arteriovenous malformations. *Radiat Med* 1998, 16:263-271
138. Berenstein AB, Krall R, Choi IS: Embolization with n-butyl cyanoacrylate in the management of CNS vascular lesions. *AJNR Am J Neuroradiol* 1989, 10:883. Abstract.
139. Pelz DM, Fox AJ, Vinuela F, et al.: Preoperative embolization of brain AVMs with isobutyl-2-cyanoacrylate. *AJNR Am J Neuroradiol* 1988, 9:757–764
140. Lylyk P, Vinuela F, Vinters HV, et al.: Use of a new mixture for embolization of intracranial vascular malformations: preliminary experimental experience. *Neuroradiology* 1990, 32:304–310

141. n-BCA Trial Investigators: N-butyl cyanoacrylate embolization of cerebral arteriovenous malformations: results of a prospective, randomized, multicenter trial. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002, 23:748-755
142. Mansmann U, Meisel J, Brock M, Rodesch G, Alvarez H, Lasjaunias P: Factors associated with intracranial hemorrhage in cases of cerebral arteriovenous malformation. *Neurosurgery* 2000, 46:272-279;discussion 279-281
143. Hartmann A, Pile-Spellman J, Stapf C, Sciacca RR, Faulstich A, et al.: Risk of endovascular treatment of brain arteriovenous malformations. *Stroke* 2002, 33:1816-1820
144. Vinuela F, Fox AJ, Pelz D, et al.: Angiographic follow-up of large cerebral AVMs incompletely embolized with isobutyl-2-cyanoacrylate. *AJNR Am J Neuroradiol* 1986, 7:919-925
145. Liebman KM, Rosenwasser RH. The hemodynamic changes measured in cerebral arterio-venous malformations following endovascular treatment. *J Neurovasc Dis* 1997, 2:112-116
146. Richling B, Killer M, Al-Schameri AR, et al.: Therapy of brain arteriovenous malformations: multimodality treatment from a balanced standpoint. *Neurosurgery* 2006, 59(5 Suppl 3):S148-157
147. Batjer HH, Devous MD, Seibert BG, et al.: Intracranial arteriovenous malformations: relationship between clinical factors and surgical complications. *Neurosurgery* 1989, 24:75-79
148. Hartmann A, Staph C, Hofmeister C, et al.: Determinants of neurological outcome after surgery for brain arteriovenous malformation. *Stroke* 2000, 31:2361-2364
149. Sisti MB, Kader A, Stein MB: Microsurgery for 67 intracranial arteriovenous malformations less than 3 cm in diameter. *Journal of Neurosurgery* 1993, 79:653-660
150. Heros RC, Korosue K, Diebold PM: Surgical excision of cerebral arteriovenous malformations: late results. *Neurosurgery* 1990, 26:570-578
151. Yu SC, Chan MS, Lam JM: Complete obliteration of intracranial arteriovenous malformation with endovascular cyanoacrylate embolization: initial success and rate of permanent cure. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004, 25:1139-1142
152. Haw CS, terBrugge K, Willinsky R, et al.: Complications of embolization of arteriovenous malformations of the brain. *J Neurosurg* 2006, 104:226-232
153. Valvanis A, Yassargil MG: The endovascular treatment of brain arteriovenous malformations. *Adv Tech Stand Neurosurg* 1998, 24:131-214
154. Oran I, Parildar M, Derbent A: Ventricular/paraventricular small arteriovenous malformations: role of embolization with cyanoacrylate. *Neuroradiology* 2005, 47:287-294
155. Paulsen RD, Steinberg GK, Norbash AM, et al.: Embolization of basal ganglia and thalamic arteriovenous malformation. *Neurosurgery* 1999, 44:991-996
156. Pollock BE, Lunsford LD, Kondziolka D, et al.: Patient outcomes after stereotactic radiosurgery for "operable" arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 1994, 35:1-8
157. Katsaridis V, Papagiannaki C, Aimer E: Curative embolization of cerebral arteriovenous malformations (AVMs) with Onyx in 101 patients. *Neuroradiology* 2008, 50:589-597
158. Hamilton MG, Spetzler RF: The prospective application of a grading system for arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 1994, 34:2-7
159. de Oliveira E, Tedeschi H, Raso J: Multidisciplinary approach to arteriovenous malformations. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1998, 38:177-185
160. Kim E J, Halim A X, Dowd C F, et al: The relationship of coexisting extracranial aneurysms to intracranial hemorrhage in patients harboring brain arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 2004, 54:1349-1357
161. Stefani M A, Porter P J, terBrugge K G, et al.: Angioarchitectural factors present in brain arteriovenous malformations associated with hemorrhagic presentation. *Stroke* 2002, 33:920-924
162. Vinuela F, Dion JE, Duckwiler G, et al.: Combined endovascular embolization and surgery in the management of cerebral arteriovenous malformations: experience with 101 cases. *J Neurosurg* 1991, 75:856-864
163. Hartmann A, Pile-Spellman J, Stapf C, et al.: Risk of endovascular treatment of brain arteriovenous malformations. *Stroke* 2002, 33:1816-1820

164. Hartmann A, Mast H, Mohr JP, et al.: Determinants of staged endovascular and surgical treatment outcome of brain arteriovenous malformations. *Stroke* 2005, 36:2431–2435
165. Spetzler RF, Martin NA, Carter LP, et al.: Surgical management of large AVM's by staged embolization and operative excision. *J Neurosurg* 1987, 67:17–28
166. Ledezma CJ, Hoh BL, Carter BS, et al.: Complications of cerebral arteriovenous malformation embolization: multivariate analysis of predictive factors. *Neurosurgery* 2006, 58:602–611
167. Purdy PD, Batjer HH, Samson D, et al.: Intraarterial sodium amytal administration to guide preoperative embolization of cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg Anesthesiol* 1991, 3:103–106
168. Deruty R, Pelissou-Guyotat I, Mottolese C, et al.: The combined management of cerebral arteriovenous malformations. Experience with 100 cases and review of the literature. *Acta Neurochir (Wien)* 1993, 123:101–112
169. Fournier D, TerBrugge KG, Willinsky R, et al.: Endovascular treatment of intracerebral arteriovenous malformations: experience in 49 cases. *J Neurosurg* 1991, 75:228–233
170. Gobin YP, Laurent A, Merienne L, et al.: Treatment of brain arteriovenous malformations by embolization and radiosurgery. *J Neurosurg* 1996, 85:19–28
171. Valavanis A, Christoforidis G: Endovascular management of cerebral arteriovenous malformations. *Neurointerventionist* 1999, 1:34–40
172. Wikholm G, Lundqvist C, Svendsen P: Embolization of cerebral arteriovenous malformations: Part I–Technique, morphology, and complications. *Neurosurgery* 1996, 39:448–457
173. Hurst RW, Berenstein A, Kupersmith MJ, et al.: Deep central arteriovenous malformations of the brain: the role of endovascular treatment. *J Neurosurg* 1995, 82:190–195
174. Wilms G, Goffin J, Plets C, et al.: Embolization of arteriovenous malformations of the brain: preliminary experience. *J Belge Radiol* 1993, 76:299–303
175. Frizzel RT, Fisher WS: Cure, morbidity, and mortality associated with embolization of brain arteriovenous malformations: a review of 1246 patients in 32 series over a 35-year period. *Neurosurgery* 1995, 37:1031–1039
176. Willinsky R, Goyal M, TerBrugge K, et al.: Embolization of small (<3 cm) brain arteriovenous malformations. Correlation of angiographic results to a proposed angioarchitecture grading system. *Intervent Neuroradiol* 2001, 7:19–27
177. Cockroft KM, Hwang SK, Rosenwasser RH: Endovascular treatment of cerebral arteriovenous malformations: indications, techniques, outcome, and complications. *Neurosurg Clin N Am* 2005, 16:367–380
178. Mounayer C, Hammami N, Piotin M, et al.: Nidal embolization of brain arteriovenous malformations using Onyx in 94 patients. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007, 28:518–523
179. van Rooij WJ, Sluzewski M, Beute GN: Brain AVM embolization with Onyx. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007, 28:172–177
180. Weber W, Kis B, Siekmann R, et al.: Preoperative embolization of intracranial arteriovenous malformations with Onyx. *Neurosurgery* 2007, 61:244–252
181. Florio F, Lauriola W, Nardella M, et al.: Endovascular treatment of intracranial arterio-venous malformations with Onyx embolization: preliminary experience. *Radiol Med (Torino)* 2003, 106:512–520
182. Mayberg MR, Batjer HH, Dacey R, et al.: Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1994, 25:2315–2328
183. Starke RM, Komotar RJ, Hwang BY, et al.: A comprehensive review of radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations: outcomes, predictive factors, and grading scales. *Stereotact Funct Neurosurg* 2008, 86:191–199
184. Mohr JP, Moskowitz AJ, Staph C, Hartmann A, et al.: The ARUBA Trial: current status, future hopes [progress review]. *Stroke* 2010, 41:e537–e540

185. <http://www.fhi.no>
186. [http://en.wikipedia.org/wiki/Mean\\_arterial\\_pressure](http://en.wikipedia.org/wiki/Mean_arterial_pressure)
187. [http://www.uptodate.com/contents/brain-arteriovenous-malformations?source=search\\_result&search=avm&selectedTitle=1%7E150](http://www.uptodate.com/contents/brain-arteriovenous-malformations?source=search_result&search=avm&selectedTitle=1%7E150)
188. [http://www.uptodate.com/contents/unruptured-intracranial-aneurysms?source=search\\_result&search=intracranial+aneurysm&selectedTitle=1~76](http://www.uptodate.com/contents/unruptured-intracranial-aneurysms?source=search_result&search=intracranial+aneurysm&selectedTitle=1~76)
189. <http://www.arubastudy.org/>
  
190. Yaşargil MG: Pathological considerations. Yaşargil MG: Microneurosurgery (2nd edn.), VolIII At Thieme Medical, New York (1987), pp. 49-211
  
191. Lasjaunias P, A revised concept of the congenital nature of cerebral arteriovenous malformations. Goulão A: 8th Advanced Course of the ESNR—Arteriovenous Malformations Lisbon, Udine, Bologna, Edizioni del Centauro, 1998. 7-12
  
192. Malik GM, Pasqualin A, Ausman JI: A new grading system for cerebral arteriovenous malformations. In: Pasqualin A, DaPian R (eds): New trends in management of cerebro-vascular malformations: Proceedings of the International Conference, Verona, Italy, June 8-12, 1992. New York. Saunders; 1994
  
193. Pertuiset B, Ancrì D, Sichez JP, et al. Radical surgery in cerebral AVM: tactical procedures based upon hemodynamic factors. In: Krayenbuhl H, ed. Advances and Technical Standards in Neurosurgery. Vol 10. New York, NY: Springer-Verlag; 1983:81-144