

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Aus der Klinik für Neurochirurgie

Einfluss von Medikamenten-Einnahme
auf die Blutungsrate von sporadischen zerebralen Kavernomen

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Kirstin Lahl
aus Essen
2024

DuEPublico

Duisburg-Essen Publications online

UNIVERSITÄT
DUISBURG
ESSEN

Offen im Denken

ub | universitäts
bibliothek

Diese Dissertation wird via DuEPublico, dem Dokumenten- und Publikationsserver der Universität Duisburg-Essen, zur Verfügung gestellt und liegt auch als Print-Version vor.

DOI: 10.17185/duepublico/83188

URN: urn:nbn:de:hbz:465-20250416-074610-0

Alle Rechte vorbehalten.

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. J. Buer

1. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. P. R. Dammann

2. Gutachter: Herr Priv.-Doz. Dr. med. H Bassiouni

Tag der mündlichen Prüfung: 20. Februar 2025

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
1.1. Kavernome	5
1.1.1. Epidemiologie	5
1.1.2. Klassifikation	6
1.1.3. Histologie	7
1.1.4. Pathogenese	8
1.1.5. Pathophysiologie der Kavernombildung	10
1.1.6. Klinik	12
1.1.7. Terminologie	14
1.1.8. Diagnostik	15
1.1.9. Therapie	17
1.2. Einfluss von Medikation auf den Verlauf von Kavernomen	20
1.2.1. Betablocker	21
1.2.2. Statine	22
1.2.3. Antithrombotika	23
1.2.4. Schilddrüsenhormone	24
1.3. Fragestellung	25
2. Patienten und Methoden	26
2.1. Patientenkollektiv	26
2.2. Datenerfassung und Statistik	27
3. Ergebnisse	28
3.1. Patientenepidemiologie	28
3.2. Lokalisation des Kavernoms	30
3.3. Medikamente	31
3.4. Klinik	32
3.5. Blutung und der Einfluss von Medikamenteneinnahme	33
3.6. Blutung im Verlauf von 5 Jahren	34

4. Diskussion	39
4.1. Patientenepidemiologie	40
4.2. Lokalisation	41
4.3. Klinik	42
4.4. (Re-) Blutung	43
4.5. Limitation der Studie	45
4.6. Schlussfolgerung	46
5. Zusammenfassung	47
6. Literaturverzeichnis	49
7. Anhang	69
7.1. Tabellenverzeichnis	69
7.2. Abbildungsverzeichnis	70
7.3. Abkürzungsverzeichnis	71
7.4. Danksagung	73
7.5. Lebenslauf	74

1. Einleitung

1.1. Kavernome

1.1.1. Epidemiologie

Es gibt keine Überlieferung von Kavernomen (auch zerebrale kavernöse Malformationen (CCMs)) aus der Antike, denn erst mit modernen Autopsie-Methoden konnten Zusammenhänge zwischen venösen Malformationen und klinischen Beschwerden wie Schlaganfällen und epileptischen Anfällen eruiert und von Virchow erstmalig klassifiziert werden (Virchow, 1863). Aus den 1930er Jahren datieren erste Fallberichte zu Kavernomen des Hirnstamms (Hechst, 1932). Durch McCormick wurden letztlich die aktuellen pathologischen Merkmale von Kavernomen zusammengefasst und schlussendlich aufgrund der MRT-Bildgebung weiter definiert (Robinson et al., 1993b). Kavernome gehören wie die arteriovenösen Malformationen (AVMs) und die duralen arteriovenösen Fisteln (dAVFs) zu den zerebralen Gefäßmalformationen. Ihren Namen haben sie aufgrund der endothelbekleideten Kavernen in einer kollagenen Matrix, die makroskopisch wie Maul- oder Brombeeren imponieren (Maraire and Awad, 1995, Bertalanffy et al., 2002).

Kavernome sind, nach den sogenannten anlagebedingten venösen Anomalien (DVAs), die zweithäufigsten vaskulären Erkrankungen, die durch eine MRT zufälligerweise detektiert werden (Morris et al., 2009).

Die Prävalenz in der Gesamtbevölkerung wird mit etwa 0,1 bis 0,5 Prozent angegeben (Otten et al. 1989, Robinson et al. 1991). Sie machen damit 8-15 Prozent der zerebralen Gefäßfehlbildungen aus (Zabramski et al., 1994, Giombini and Morello, 1978, Batra et al., 2009). Besonders die familiären Kavernome treten gehäuft bei Menschen mit hispanischem Migrationshintergrund im Süden der USA sowie im Norden von Mexiko auf (Rigamonti et al., 1988, Zabramski et al., 1994).

1.1.2. Klassifikation

Kavernome unterteilt man nach verschiedenen Kriterien. Hierzu gehört vor allem die Anzahl (einzeln oder multipel) und das Auftreten (sporadisch oder familiär) (Denier et al., 2006).

Hierbei sind die sporadischen Kavernome meist solitär, machen 80 Prozent der Fälle aus und können entweder eigenständig oder im Zusammenhang mit einer DVA auftreten (Abdulrauf et al., 1999, McDonald et al., 2014). Die familiären Kavernome sind häufig multipel und zu 80-90 Prozent durch nachweisbare Genmutationen der Keimbahn belegt (Wang, 2005, Felbor et al., 2006). Ursächlich ist eine autosomal dominante Vererbung mit hauptsächlich „loss-of-function“ Mutationen (Rigamonti et al., 1988). Die Mutationen sind vor allem Nonsense-Mutationen, Frameshift-Mutationen und Spleiß-Mutationen. Bis jetzt bekannte Genorte sind CCM1 (KRIT 1) (Sahoo et al., 1999, Laberge-le Couteulx et al., 1999), CCM2 (Denier et al., 2004, Liquori et al., 2003) und CCM3 (PDCD10) (Bergametti et al., 2005). Der Anteil der jeweiligen Genorte wird wie folgt eingeschätzt: 53 – 65 Prozent CCM1, 20 Prozent CCM2 und 10 – 16 Prozent CCM3 (Spiegler et al., 2014, Mondejar et al., 2014).

Weitere Klassifikationskriterien sind variabel, zum Beispiel die Größe, die Lokalisation und die Kortextbeteiligung (Sandalcioglu et al., 2011, Moran et al., 1999, Menzler et al., 2010, Al-Shahi Salman et al., 2008).

1.1.3. Histologie

In histologischen Untersuchungen imponieren Kavernome als erweiterte, aber dünnwandige Gefäßkanäle, welche kein invasives Wachstum in das Hirnparenchym aufweisen und von einer Endothelzell-Schicht umgeben sind (Robinson et al., 1993b). In fast allen Fällen zeigt sich ein peripherer Ring aus Hämosiderin-speicherten Makrophagen, zum Teil können auch Kalzifizierungen und Ossifikationen gefunden werden. Typisch sind unterschiedlich alte Blutungen und Thrombosen innerhalb der Kavernome.

Zudem können immunhistologische Marker für die Angiogenese und Proliferation nachgewiesen werden, wie zum Beispiel VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) und PCNA (Proliferating-Cell-Nuclear-Antigen) (Sure et al., 2005).

1.1.4. Pathogenese

Die genaue Pathogenese der Kavernome ist bisher nicht geklärt. Aktuell liegen Hypothesen mit unterschiedlichen Schwerpunkten vor, die letztlich alle als multifaktoriell anzusehen sind.

Die Keimbahnmutationen sind das Ergebnis einer gestörten Differenzierung eines der drei Keimblätter, des Mesoderms, zwischen der dritten und achten Schwangerschaftswoche.

Die alleinige Erklärung zur Entstehung von Kavernomen in der Keimbahnmutation wird widerlegt durch die Tatsache, dass Kavernome als lokale Läsionen auftreten und nicht zu systemischen vaskulären Defekten führen. Somit gibt es die Theorie eines zweiten Ereignisses, die sogenannte „Second-hit-Theorie“. Hierunter fallen sowohl somatische Mutationen als auch andere Umwelteinflüsse (Riant et al., 2010, Akers et al., 2009).

Bei sporadischen Kavernomen findet sich häufig eine somatische Mutation im MAP3K3-Gen, welche MEKK3 kodiert und somit zu der Entstehung eines klinisch asymptomatischen Kavernoms führt (Hong et al., 2021, Weng et al., 2021). Eine andere Studie konnte eine somatische Mutation im onkogenen PIK3CA-Gen detektieren, welche bei sporadischen und familiären Kavernomen auftreten (Ren et al., 2021). Diese Mutation bedingt ein Größenwachstum eines Kavernoms und verursacht somit symptomatische Fälle. In welcher Reihenfolge die Mutationen auftreten ist noch nicht abschließend geklärt.

Weitere Einflussgrößen scheinen lokale immunologische und inflammatorische Prozesse zu sein. Eine genetische Untersuchung zeigt eine Verbindung zwischen Kavernomen und inflammatorischen Signalen in Endothelzellen des Gehirns. Hier konnte nachgewiesen werden, dass Gene, welche für den Lipopolysaccharid-Rezeptor TLR4 codieren, mit familiären Kavernomen assoziiert sind (Choquet et al., 2014). Bei einer Studie mit Mäusen fanden sich nur Kavernome bei dem gleichzeitigen Auftreten von Abszessen mit gramnegativen Bakterien.

Desweiteren konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit Antibiotika oder allgemeine keimfreie Bedingungen die Entstehung eines Kavernoms verhindern konnten (Tang et al.,

2017) Daraus lässt sich die Hypothese ableiten, dass Lipopolysaccharide von gramnegativen Bakterien, welche vor allem in dem Mikrobiom des Darmes vorkommen, zu Kavernomen führen können, indem sie über den Blutkreislauf die TLR4-Rezeptoren im Gehirn aktivieren. Untersuchungen von Mikrobiomen des Darmes bei Menschen mit und ohne einem symptomatischen Kavernom konnten diese These stützen (Polster et al., 2020).

Eine weitere mögliche Ursache für eine somatische Mutation und somit für die Entstehung für ein Kavernom ist die ionisierende Strahlung (Vinchon et al., 2011, Koike et al., 2012). Studien zeigen, dass strahleninduzierte Kavernome häufig multipel auftreten und, dass es einen Zusammenhang mit der Höhe der Strahlendosis (Novelli et al., 1997) sowie mit dem Alter zum Zeitpunkt der Strahlung (Cutsforth-Gregory et al., 2015) gibt.

1.1.5. Pathophysiologie der Kavernomblutung

Die klinische Manifestation eines Kavernoms ist zumeist eine Einblutung in die Läsion oder das angrenzende Hirnparenchym (siehe Kapitel „Klinik“ und „Terminologie“). Der genaue Pathomechanismus dieses relativ seltenen Einblutungsereignisses ist bisher ungeklärt.

Elektronmikroskopische und immunhistochemische Untersuchungen zeigen hier ursächlich einen Verlust von Zell-Zell-Verbindungen im Endothel der Kavernome (Lopez-Ramirez et al., 2017, Zhou et al., 2016). Diese instabilen endothelialen Zell-Zell-Kontakte führen zu einer erhöhten vaskulären Permeabilität und zu rezidivierenden Mikroblutungen, welche wiederum eine Ablagerung von Eisen bewirken (Clatterbuck et al., 2000). Der Mechanismus erfolgt durch die Expression von claudin5 und VE (Vascular endothelial)-cadherin, welche durch o. g. Verlust so verändert wird und eine Erweiterung und Blutung im Kavernom verursacht (Maddaluno et al., 2013, Lopez-Ramirez et al., 2017).

Das Endothel von Kavernomen führt des Weiteren zu einem Anstieg der Kontraktilität des Zytoskeletts in Niedrigfluss-Gebieten (Stockton et al., 2010, McDonald et al., 2012, Flemming and Lanzino, 2020). Dies prädisponiert für Rupturen und somit für hämorrhagische Schlaganfälle (Li and Whitehead, 2010, Stamatovic et al., 2015).

Es wird also vermutet, dass Blutungen bei Kavernomen durch instabile Zell-Zell-Kontakte im Endothel entstehen und durch den kompletten Abbau von Zell-Zell-Kontakten, verursacht durch Lipopolysaccharide, noch verschlimmert werden (Lopez-Ramirez et al., 2012, Koskimaki et al., 2020).

Zudem konnte auch gezeigt werden, dass durch die Inaktivierung von Krit1 oder Pcd10 durch die Loss-of-Funktion Mutationen vermehrt Thrombomodulin produziert wird (Koskimaki et al., 2020). Dies bindet Thrombin und verhindert dadurch die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin und führt stattdessen zu einer gesteigerten Bildung von APC (aktiviertes Protein C) (Griffin et al., 2015). APC greift in der Gerinnungskaskade als natürliches Antikoagulan ein, indem es die Gerinnungsfaktoren Va und VIIIa inaktiviert, sodass es ggf. dadurch zu einer Blutung innerhalb der Läsion kommen könnte (Dargaud

et al., 2015). Im Gegensatz hierzu werden aber histopathologisch auch systematisch Thrombosen innerhalb von Kavernomen festgestellt und diese als elementarer Teil der Blutungspathophysiologie angesehen (siehe Kapitel „Antithrombotika“).

1.1.6. Klinik

Kavernome können in jedem Lebensalter auftreten (Mazza et al., 1991, Scott et al., 1992). Die Symptome zeigen sich aber gehäuft zwischen dem 30. und 60. Lebensjahr. Einen wesentlichen geschlechterspezifischen Unterschied gibt es hier nicht (Bertalanffy et al., 1992, Simard et al., 1986, Voigt and Yasargil, 1976). Kavernome sind dynamische Läsionen, welche sich bilden, wachsen, sich wieder verkleinern und sie können zum Teil klinisch sehr aggressiv auftreten (Clatterbuck et al., 2000, Goldberg et al., 2018). Es zeigt sich daher eine große Varianz des klinischen Beschwerdebildes, welches aber in den meisten Fällen durch eine symptomatische Einblutung bedingt ist.

Das häufigste Symptom sind die epileptischen Anfälle (40 bis 70 Prozent), vor allem bei den supratentoriellen Kavernomen. Das Risiko für ein Rezidiv bei einem unprovokiertem ersten Anfall liegt bei 94 Prozent (Josephson et al., 2011). Risikofaktoren für die Entwicklung einer CRE (Cavernom-related-epilepsy) sind mannigfaltig. Als gesichert gilt die Lokalisation des Kavernoms. 0 bis 18 Prozent der infratentoriellen Kavernome, aber 50 bis 63 Prozent der supratentoriellen treten klinisch mittels Epilepsie in Erscheinung (Robinson et al., 1993a, Menzler et al., 2010, Bertalanffy et al., 2002). Robinson et al. konnten auch nachweisen, dass eine kortikale Beteiligung eine Rolle spielt und „oberflächliche“ Kavernome in 57-70 Prozent der Fälle vorlagen. Neurologische Defizite treten in 35 bis 50 Prozent der Fälle auf (Simard et al., 1986). Blutungen werden in 4 bis 32 Prozent der Fälle beobachtet (Giombini and Morello, 1978).

Studien konnten ein statistisch erhöhtes Risiko für Blutungen aufgrund der Lokalisation des Kavernoms und vorherigen Blutungen nachweisen (Ene et al., 2017, Flemming and Lanzino, 2020). Besonders Kavernome im Hirnstamm gehen mit einem höheren Risiko für Blutungen- und Re-Blutungen einher (Horne et al., 2016). Schätzungswiese liegt das jährliche Blutungsrisiko bei 0,6 bis 0,7 Prozent für Erstblutungen (Moran et al., 1999). Die Inzidenz einer Redizivblutung wird in der Literatur mit 0,25 bis 22,9 Prozent beschrieben (Porter et al., 1997, Gross and Du, 2017). Eine populationsbasierte Studie (höchstes bisheriges Evidenzlevel) geht von etwa 20 Prozent Nachblutungsrisiko innerhalb eines 5-Jahres Zeitraums aus (Al-Shahi Salman et al., 2008).

Das Blutungsrisiko ist bei sporadischen und familiären Kavernomen als unterschiedlich beobachtet worden. Bei sporadischen kommt es in 0,4 bis 3,1 Prozent der Fälle pro Jahr zu einer Blutung (Moriarity et al., 1999, Aiba et al., 1995), bei familiären liegt das Risiko bei 4,3 bis 6,5 Prozent (Labauge et al., 2001). Allerdings sind diese Beobachtungen in aktuelleren größeren Studien (Horne et al., 2016, Santos et al., 2021) nicht belegt worden. Vielmehr zeigten sich hier ähnliche Blutungsrisiken bei sporadischen und familiären Kavernomen, unabhängig von der Anzahl der Läsionen.

In 14 bis 19 Prozent sind die Kavernome ein Zufallsbefund bei vollständig asymptomatischen Verläufen, in 25 bis 30 Prozent bestehen unspezifische Symptome wie Kopfschmerzen und Schwindel (Del Curling et al., 1991, Scott et al., 1992, Simard et al., 1986).

Die Symptome treten häufig akut mit rascher Entwicklung auf. Die Beschwerdesymptomatik richtet sich hierbei vor allem nach der Lokalisation.

Betrachtet man die verschiedenen Keimbahnmutationen gehen diese mit unterschiedlichen klinischen Symptomen einher. Im Fall einer CCM1 Mutation treten häufig kutane vaskuläre Läsionen auf (Gianfrancesco et al., 2007, Sirvente et al., 2009, Musunuru et al., 2003, Grippaudo et al., 2013). Bei CCM2 Mutationen sind mehr Patienten asymptomatisch und weisen weniger Kavernome auf (Denier et al., 2006). CMM3 Mutationen bedeuten ein aggressiveres Wachstum und ein früheres Erkrankungsalter (Fauth et al., 2015, Shenkar et al., 2015).

1.1.7. Terminologie

Eine akute sogenannte „Symptomatische Blutung“ (SB) bei einem Kavernom ist definiert durch das Eintreten von akuten oder subakuten Symptomen (u. a. epileptischen Anfällen, Kopfschmerzen, fokale neurologische Defizite) und dem radiologischen, pathologischen oder chirurgischen Nachweis einer aktuellen Blutung (Al-Shahi Salman et al., 2008)

Fokale neurologische Defizite können im Rahmen einer akuten Blutung auftreten. Falls nicht werden sie als nicht-hämorrhagische fokale neurologische Defizite (NH-FND) bezeichnet, welche eher selten diagnostiziert werden. Sie zeichnen sich durch neu aufgetretene oder verschlimmerte Defizite aus, welche mit der Lokalisation des Kavernoms in Beziehung stehen, aber ohne den Nachweis einer Blutung. Bildmorphologisch kann sich eine Größenzunahme des Kavernoms oder Ödembildung im MRT zeigen.

Unspezifische fokale neurologische Defizite sind charakterisiert durch den fehlenden Hinweis für eine Blutung, ein Ödem oder eine Größenzunahme des Kavernoms, da die Untersuchungen entweder gar nicht oder zum falschen Zeitpunkt erfolgten (Al-Shahi Salman et al., 2008).

Definitive Kavernom-bezogene epileptische Anfälle sind solche Anfälle bei Patienten mit mindestens einem Kavernom und einem Ausgangspunkt des Anfalls in der unmittelbaren Nähe des Kavernoms. Bei möglichen CRE ist der Anfall lokal und in der gleichen Hemisphäre wie das Kavernom, aber nicht zwangsläufig in der Nähe (Rosenow et al., 2013).

1.1.8. Diagnostik

Der Goldstandard in der Bildgebung ist die Magnetresonanztomographie (MRT). Die Computertomographie (CT) wird vor allem im Rahmen der Notfalldiagnostik eingesetzt, da ihre Sensitivität im Vergleich zum MRT deutlich geringer ist (Ahmadi et al., 1985, Kucharczyk et al., 1985, New et al., 1986). Die MRT lässt genaue Aussagen über die Lokalisation, Ausdehnung und Morphologie zu (Lobato et al., 1992, Rapacki et al., 1990, Sigal et al., 1990). Das Kennzeichen von Kavernomen im MRT ist der Hämosiderinring (Rigamonti et al., 1987). Insgesamt stellt sich das Kavernom als Läsion mit einer gemischten Signalintensität von Blut im Zentrum, je nach Stadium der Organisation des Blutes und der Kalzifikation je nach Alter der Blutung, und einem Hämosiderinring mit niedriger Signalintensität dar (Bradley, 1993). Dieser Ring kann am besten in T2-gewichteten Sequenzen eingeschätzt werden (Campbell et al., 2010).

In einem Routine-MRT können Kavernome bei sehr geringer Größe übersehen werden. Daher sind Gradienten-Echo Sequenzen (GRE)/T2*-gewichtete Sequenzen notwendig. Hier kann der überstrahlende Effekt des Hämosiderins dargestellt werden. Zur weiteren Differenzierung und Erhöhung der Sensitivität ist die Durchführung von susceptibilitätsgewichteten Sequenzen (SWI) sinnvoll (Dammann et al., 2010). Diese Bildgebung detektiert eine höhere Anzahl von Kavernomen bei familiären Fällen als eine konventionelle MRT (de Souza et al., 2008).

Im MRT ist in der Regel keine oder nur eine geringe Kontrastmittelanreicherung zu sehen, falls doch, sollte differentialdiagnostisch eine DVA in Betracht gezogen werden (Grant und Knake 2005). Hierzu werden T1-gewichtete Sequenzen mit Gadolinium durchgeführt. Damit können dann auch andere differentialdiagnostische Erkrankungen ausgeschlossen werden (Sze et al., 1987).

Die differenzierte Bildgebung ist besonders präoperativ wichtig um die genaue Lokalisation und Relation zu dem restlichen Gewebe zu ermitteln und das chirurgische Vorgehen zu planen.

Zusätzlich kann bei Patienten mit epileptischen Anfällen, die nicht auf Medikamente adäquat reagieren, eine Video-EEG (Video-Elektroenzephalographie) erfolgen. Diese dient zum einen zum Ausschluss von psychogenen Anfällen und zum anderen in der prächirurgischen Diagnostik zur Lokalisation der epileptogenen Zone und der Übereinstimmung mit der Lokalisation des Kavernoms (Oehl et al., 2009, Hammen et al., 2007)

1.1.9. Therapie

Bei der Entscheidungsfindung, ob ein Kavernom konservativ oder operativ behandelt wird, spielt neben der Größe, Lokalisation und Klinik des Kavernoms auch die Wahrscheinlichkeit einer Blutung bzw. Re-Blutung eine Rolle. Das Risiko für die erste symptomatische Blutung wird als relativ gering beschrieben mit 0,08 Prozent pro Patientenjahr (Al-Shahi Salman et al., 2012), aber eine erneute Blutung ist um das bis zu 10-fache wahrscheinlicher (Akers et al., 2017, Horne et al., 2016). Biomarker könnten nützlich sein um herauszufinden, welche Patienten in Zukunft eine Blutung erleiden können, sodass dementsprechend das Therapiekonzept angepasst wird.

Hierzu konnten zwei Kombinationen von vier verschiedenen Faktoren, welche im Blut quantitativ bestimmt werden, herausgefunden werden. Zum einen sCD14, VEGF, CRP und IL-10, welche mit einer Sensitivität von 76 Prozent und Spezifität von 80 Prozent eine Blutung vorhersagen konnten. Zum anderen sCD14, VEGF, IL-1B und sROBO. Hier lagen die Sensitivität bei 86 Prozent und die Spezifität bei 88 Prozent (Girard et al., 2018, Lyne et al., 2019).

Auch der Thrombomodulinspiegel wird als Marker für das Blutungsrisiko diskutiert (Lopez-Ramirez et al., 2019).

Die konservative Therapie wird vor allem bei asymptomatischen Patienten oder bei diskreten Beschwerden empfohlen. Sie besteht aus der symptomatischen Therapie der Beschwerden. Hierbei kann eine Rehabilitation zur Behandlung der neurologischen Defizite oder eine antiepileptische Therapie bei epileptischen Anfällen erfolgen.

Bei erhöhtem Blutungsrisiko, neurologischen Defiziten, einem gut zugänglichen Kavernom und therapieresistenten Epilepsien ist ein operatives Vorgehen indiziert (Bilginer et al., 2014, Pasqualin et al., 2014). Auch bei Patienten mit solitären Kavernomen und CRE ist eine zeitnahe Operation in Erwägung zu ziehen, um ihnen ein Leben ohne epileptische Anfälle und antikonvulsiver Medikation zu ermöglichen (Cohen et al., 1995). Tief gelegene Kavernome (z. B. in der Insula, den Basalganglien oder dem Thalamus) erfordern eine sehr umsichtige Operation aufgrund des hohen Verletzungsrisikos, da die wichtigen Strukturen nah beieinander liegen. Dennoch führen sie in 5 bis 18 Prozent zu einer postoperativen Morbidität (Gross et al., 2009).

Eine vollständige Resektion ist zur Reduktion des Blutungsrisiko notwendig. Ob zu dieser neben dem Kavernom selbst auch der Hämosiderinring und das gliotische Gewebe gehört ist unklar. Viele Studien zeigen ein besseres Outcome im Falle der Entfernung des Kavernoms sowie der Gliosezone und dem Hämosiderinring (Piepgras et al., 1993, Casazza et al., 1996, Hammen et al., 2007, Stavrou et al., 2008). Dies begründet sich vor allem auf der Annahme, dass nicht das Kavernom selbst, sondern die Gliose um das Kavernom für die epileptischen Anfälle verantwortlich ist und im Falle einer unvollständigen Entfernung das Rezidivrisiko für epileptische Anfälle erhöht ist (Kim et al., 1997). Andere dahingegen können keinen signifikanten Unterschied ausmachen (Zevgaridis et al., 1996, Cappabianca et al., 1997).

Insgesamt ist bei der Operation immer die Lokalisation des Kavernoms und die Nähe zu wichtigen Strukturen, z. B. zu eloquenten Arealen, wichtig, sodass neurophysiologische Monitorverfahren genutzt werden (Ferroli et al., 2006, Yeon et al., 2009). Studien konnten zeigen, dass die Morbidität und Mortalität nach chirurgischen Eingriffen bei supratentorialen Kavernomen relativ gering und bei Kavernomen im Hirnstamm viel höher ist (Poorthuis et al., 2013). Bei der Operation kann insbesondere bei tief im Marklager liegenden Kavernomen zusätzlich der Einsatz der Neuronavigation empfehlenswert sein (Ferroli et al., 2006, Kivelev et al., 2011).

Alternativ kann auch die Radiochirurgie verwendet werden. Hier wird das Kavernom über ein bis drei Jahre verödet (Schneider et al., 1997). Aufgrund der Länge dieses Prozesses können in der Zwischenzeit klinische Symptome auftreten. Auch das Komplikationsrisiko ist mit 41 Prozent relativ hoch und in 27 Prozent der Fälle wird eine Operation dennoch benötigt (Karlsson et al., 1998). Neue Studien zeigen zwar eine geringe Morbiditätsrate von 8 bis 20 Prozent (Lunsford et al., 2010, Monaco et al., 2010), trotz allem ist die Indikation für die Radiochirurgie nicht etabliert (Kim et al., 1997) und auch die optimale Dosis zur Reduktion der Blutungen ist bisher unbekannt (Kondziolka et al., 1990). Daher sollte die Radiochirurgie als alternative Therapie bei Kavernomen in eloquenten Gebieten genutzt werden (Sager et al., 2014).

Zusammenfassend lassen sich folgende Konsensempfehlungen bezüglich der Chirurgie der Kavernome ausmachen (Akers et al., 2017).

-
- Eine chirurgische Resektion ist bei multiplen Kavernomen nicht empfohlen.
 - Eine chirurgische Resektion ist bei asymptomatischen Fällen grundsätzlich auch nicht empfohlen, kann aber erwogen werden, wenn sie solitär sowie leicht erreichbar sind und durch die Operation Blutungen verhindert werden können.
 - Bei symptomatischen und leicht erreichbaren Kavernomen ist auch eine Operation in Erwägung zu ziehen, wenn die Morbidität und Mortalität in den nächsten zwei Jahren im Vergleich zur konservativen Therapie nicht erhöht ist.
 - Tief gelegene, symptomatische Kavernome nach einer Blutung können operiert werden, die Morbidität und Mortalität in den nächsten fünf bis zehn Jahren im Vergleich zur konservativen Therapie ist nicht erhöht.
 - Die Empfehlung für eine Resektion im Fall von Kavernomen im Hirnstamm ist nach einer stattgehabten Blutung eher gering. Nach einer zweiten Blutung und in der Zusammenschau mit dem individuellen Risiko für frühere postoperative Morbidität und Mortalität und den Einfluss auf die Lebensqualität kann eine Operation angeboten werden.
 - Radiochirurgie ist nicht empfohlen bei asymptomatischen Fällen und chirurgisch leicht zugänglichen Kavernomen, sondern kann in Erwägung gezogen werden bei solitären Kavernomen nach einer Blutung, wenn dies in einem eloquenten Gebiet
 - liegt und das chirurgische Risiko zu hoch ist.

1.2. Einfluss von Medikation auf den Verlauf von Kavernomen

Wie bereits beschrieben, ist die Ursache für Blutungen bei Kavernomen nicht abschließend geklärt. Es werden multifaktorielle Risikofaktoren vermutet, unter anderem die Lokalisation, das Alter, das Geschlecht, vorangegangene Blutungen und das Vorhandensein von entwicklungsbedingten Venenanomalien (Cantu et al., 2005, Chen et al., 2020, Jeon et al., 2014, Porter et al., 1997). Ebenfalls ist eine hormonelle Ursache möglich (Aiba et al., 1995, Pozzati et al., 1996). Aufgrund der Interaktion von Medikamentenwirkungen mit der Pathophysiologie der symptomatischen Blutungen, scheint eine Einflussnahme von Medikamenten auf das Blutungsrisiko von Kavernomen wahrscheinlich. Im Folgenden werden die Medikamentengruppen aufgeführt, die in dieser Studie betrachtet wurden.

1.2.1. Betablocker

Betablocker sorgen für eine kompetitive β -Rezeptorhemmung, entweder als selektive β_1 - oder als unselektive β -Blocker. Die Wirkung von Adrenalin und Noradrenalin wird hierdurch gehemmt. Dies hat Effekte auf verschiedene Organe. Unter anderem kommt es am Herzen aufgrund einer negativen Inotropie, Dromotropie und Chronotropie zu einer Reduktion des Blutdruckes. Die glatte Muskulatur wird durch die Betablocker kontrahiert.

Eine Studie zeigt, dass jegliche Betablocker das Blutungsrisiko für zerebrale kavernöse Fehlbildungen nicht senken (Goldberg et al., 2018). Auch ein Einfluss von Betablockern auf die Mortalität nach intrazerebralen Blutungen konnte nicht nachgewiesen werden (Sykora et al., 2018, Shoup et al., 2014, Georgakis et al., 2020). Eine andere Studie mit populationsbasierten Daten hat wiederum einen positiven Effekt von Betablockern festgestellt (Zuurbier et al., 2019, Zuurbier et al., 2022).

Die Betablocker haben aufgrund ihrer diversen Effekte Einfluss auf die Rheologie und im Fall eines Kavernoms somit auch möglicherweise auf die Größenzunahme des Kavernoms, welche zu einer Blutung führen kann (Li et al., 2021). Besonders bei Propranolol konnte gezeigt werden, dass dies zum einen den Signalweg von Adrenalin blockiert durch eine Vasokonstriktion von Endothialzellen und zum anderen durch Hemmung von Proliferation und Barrierefunktionen sowie durch Induktion der Apoptose von Epithelialzellen zu einer Angiogenesehemmung führt (Lamy et al., 2010, Spindler and Waschke, 2011). Der molekulare Mechanismus von Propranolol ist die verminderte Produktion von verschiedenen Faktoren wie VEGF und somit die Blockierung des Wachstums der Endothelzellen (Chim et al., 2012, Dai et al., 2012). Die Betablocker sind daher für diese Studie ausgewählt worden.

1.2.2. Statine

Statine senken den Cholesterinspiegel. Dies erfolgt über die Hemmung der HMG-CoA-Reduktase und die konsekutive Aufnahme von LDL-Cholesterin in die Zellen. Zudem haben Statine auch pleiotrope Effekte, die der Stabilisierung arteriosklerotischer Plaques dienen. Sie verbessern die Endothelfunktion und haben einen möglichen positiven Effekt auf die Bluthirnschranke und daraus resultierend eine Verringerung der neurotoxischen Substanzen (Keep et al., 2008). Des Weiteren vermindern sie die Thrombozytenaktivität, die Ausschüttung von Zytokinen (Churchward and Todd, 2014) und antiinflammatorischen Effekte (Indraswari et al., 2012).

Im Zusammenhang mit den Kavernomen zeigten Untersuchungen, dass die Loss-of-Function-Mutation in einer Aktivierung der Rho-Kinase resultiert. Hierdurch steigt die Aktivität der Myosin-Light-Chain-Phosphatase und die Permeabilität der Gefäße ändert sich (Zhang et al., 2013, Stockton et al., 2010). Ein Tierversuch mit Mäusen lässt vermuten, dass mit Rho-Kinase-Inhibitoren wie z. B. Statinen, die Kavernomlast gesenkt werden kann durch die Reduktion von MEKK3 (McDonald et al., 2012).

Die Studienlage hinsichtlich der Fragestellung nach einem Hirnblutungsrisiko unter Statintherapie ist sehr unterschiedlich. Viele Studien konnten kein erhöhtes Risiko feststellen (Collins et al., 2004, Hackam et al., 2011, McKinney and Kostis, 2012), wohingegen die SPARCL-Studie nach stattgehabter Hirnblutung unter anschließender Atorvastatin-Einnahme vermehrt Rezidive beobachtet (Amarenco et al., 2006). Andere Studien konnten einen Überlebensvorteil nach einer Hirnblutung unter Statintherapie belegen (Flint et al., 2014, Dowlatshahi et al., 2012, Pan et al., 2014). Eine aktuelle größere populationsbasierte Studie konnte keinen Einfluss von Statinen auf das Blutungsrisiko bei Kavernomen nachweisen (Zuurbier et al., 2022).

1.2.3. Antithrombotika

Zu den Antithrombotika, oder auch Antikoagulanzen genannt, gehören eine Vielzahl von Medikamenten. Sie alle hemmen die Hämostase auf unterschiedliche Weise und werden daher zur Prophylaxe oder Behandlung von Thrombosen eingesetzt. Man unterscheidet zwischen direkt wirksamen Antithrombotika, welche Gerinnungsfaktoren direkt hemmen, und indirekt wirksamen Antithrombotika. Diese hemmen die Synthese von Gerinnungsfaktoren.

Bei traumatischen intrazerebralen Blutungen konnte bewiesen werden, dass die Einnahme von Antithrombotika zu einem erhöhten Risiko dieser Blutungen beiträgt. Studien zeigten dabei ein geringeres Blutungsrisiko, ein kleineres Volumen der Blutung und ein besseres Outcome bei direkt oralen Antikoagulanzen im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten (Shin et al., 2020, Adachi et al., 2017).

Antithrombotische Medikamente sind Gegenstand dieser Studie, da gezeigt werden konnte, dass fokale neurologische Defizite mit und auch ohne Blutung bei Kavernomen möglicherweise durch einen Thrombus ausgelöst werden können (Al-Shahi Salman et al., 2008).

In Untersuchungen bei Patienten mit zerebralen kavernen Fehlbildungen und antithrombotischer Therapie konnte kein vermehrtes Auftreten von Blutungen (Schneble et al., 2012) oder sogar ein geringeres Blutungsrisiko nachgewiesen werden (Zuurbier et al., 2019). Dies begründet sich mutmaßlich durch die medikamentös induzierte Erhöhung des APC im Endothel und die daraus resultierenden zytoprotektiven Effekte (Griffin et al., 2015, Mohan Rao et al., 2014). Wobei es zu bedenken gilt, dass das APC auch als Antikoagulant wirken kann (Dargaud et al., 2015) und der Wirkmechanismus eines Medikaments diese Funktion im Protein-C-System beeinflussen sollte. Insgesamt sollten weitere Studien diese divergierenden Effekte des Protein C analysieren um Behandlungsstrategien zu finden. Erste Untersuchungen konnten zeigen, dass durch angiogene und inflammatorische Moleküle im Blut, u. a. auch dem Protein-C-Signalweg, das Auftreten und das Blutungsrisiko von Kavernomen vorhergesagt werden kann (Girard et al., 2018).

1.2.4. Schilddrüsenhormone

Thyroxin und Triiodthyronin gehören zu den echten Schilddrüsenhormonen. Sie werden in einem komplexen Vorgang in der Schilddrüse synthetisiert und dann per Diffusion in den Blutkreislauf ausgeschieden. Insgesamt regen sie den Stoffwechsel an. Der Grundumsatz wird erhöht aufgrund des gesteigerten Sauerstoffverbrauchs und des Körpertemperaturanstiegs. Am Herzen kommt es zu einer Zunahme der Herzfrequenz und des Herzvolumens. Zudem erweitern sie die Blutgefäße und reduzieren durch weitere indirekte Effekte das Risiko für Artherosklerose (Ichiki, 2010).

Es konnte bewiesen werden, dass eine Hypothyreose ein erhöhtes Risiko für Schlaganfälle und intrazerebrale Blutungen bedeutet. Eine Hyperthyreose führt zu keinem erhöhten Risiko (Qureshi et al., 2006). Im Umkehrschluss kann also angenommen werden, dass die Einnahme von Schilddrüsenhormonen mit einem verminderten Blutungsrisiko einhergeht. Die Schwere von und die Überlebenschancen nach intrazerebralen Blutungen wird nicht durch Schilddrüsenhormone beeinflusst (Czap et al., 2013).

1.3. Fragestellung

In Anbetracht der Tatsache, dass die Entwicklung und der klinische Verlauf der Kavernome noch nicht vollständig erforscht ist, spielt die Untersuchung von möglichen Risikofaktoren für Komplikationen eine wichtige Rolle für die Behandlungsstrategie. Die folgende Studie untersucht den Effekt von verschiedenen Medikamenten auf das Blutungsrisiko von sporadischen zerebralen Kavernomen.

2. Patienten und Methoden

2.1. Patientenkollektiv

In dieser Arbeit wurden die Daten der Patienten, die von Januar 2003 bis Juni 2021 in der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Essen mit der Verdachtsdiagnose eines sporadischen zerebralen Kavernoms behandelt wurden, erfasst. Hierfür wurde ein entsprechender Ethikantrag, mit folgenden Nummern 14-5751-BO und 19-8662-BO gestellt und genehmigt. Die Patienten haben nach einer Aufklärung ihre Zustimmung zur Studie schriftlich erteilt.

In dem oben genannten Zeitraum lassen sich insgesamt 1410 Patienten identifizieren. Bei allen Patienten existierten Bilder einer Magnetresonanztomographie in dem lokalen Bildprogramm PACS. Für die nachstehende Auswertung wurden nur die Patienten mit vollständigen MRT-Datensätzen betrachtet. Hierzu zählen für die MRT zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und der Nachuntersuchungen die folgenden Sequenzen: T1, T1 mit CE, T2 und T2*/SWI. Die Nachuntersuchungen wurden über einen Zeitraum von fünf Jahren seit der ersten Vorstellung in der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Essen in den routinemäßigen Kontrolluntersuchungen in der Ambulanz der Neurochirurgie durchgeführt und anschließend ausgewertet. Als Endpunkt der Untersuchung war das Auftreten einer intrazerebralen Blutung definiert.

Mittels Fragebögen wurden neben der sporadischen zerebralen kavernösen Malformation weitere Vorerkrankungen und die Medikation der Patienten ermittelt. Gegenstand der folgenden Untersuchung sind die folgenden Medikamente: Betablocker, L-Thyroxin, Statine und Antithrombotika.

Erbrachte die Magnetresonanztomographie bei der ersten Konsultation die Diagnose einer spinalen kavernösen Malformation wurden die Patienten ausgeschlossen.

Als weiteres Ausschlusskriterium galt zudem eine familiäre Disposition und damit die Eingruppierung des Kavernoms in die familiären kavernösen Malformationen. Zugrunde gelegt wurden die Tatsache, dass eine genetische Ursache vorlag, und/oder das Auftreten einer zerebralen kavernösen Malformation bei mindestens zwei weiteren Familienmitgliedern.

Damit umfasst das im Weiteren dargestellte Patientenkollektiv 1116 Patienten.

2.2. Datenerfassung und Statistik

Die erhobenen Daten wurden in einer Datenbank (Microsoft Office Excel 2019 Version 16.57, Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA und IBM SPSS Statistics Version 27.0.0.0, SPSS Inc., IBM Corp., Armonk, New York, USA) gespeichert und ausgewertet.

Hierbei wurde der Zusammenhang zwischen der Einnahme von Medikamenten und dem Auftreten einer intrakraniellen Blutung mittels logistischer Regression analysiert. Dies erfolgte sowohl für alle vier zu untersuchenden Medikamentengruppen einzeln als auch für alle gemeinsam. Das Odds Ratio, das Verhältnis der Chancen zwischen Patienten mit und ohne Medikamenteneinnahme, war das Effektmaß für die Untersuchung. Zur Berechnung etwaiger Signifikanzen wurde der t-Test verwendet. Hierbei wurde der P-Wert ermittelt und mit dem Alpha-Niveau verglichen. Dabei entsprach das Signifikanzniveau α 5 Prozent, sodass in den Fällen, in denen $P < \alpha$ war, von einem signifikanten Ergebnis gesprochen wurde. Zudem wurde diese Analyse bezüglich des Geschlechts und des Alters adjustiert um den Konfundierungseffekt zu minimieren.

Zur Darstellung der Daten der Nachuntersuchungen über den Zeitraum von fünf Jahren hinsichtlich des Einflusses von Medikamenten auf das Auftreten von intrazerebralen Blutungen wurden Kaplan-Meier-Kurven verwendet. Auch hier geschah dies im Gesamten für alle zu untersuchenden Medikamenten und für jede Medikamentengruppe einzeln.

3. Ergebnisse

3.1. Patientenepidemiologie

Von den 1116 Fällen waren 685 Frauen (61,4 %) und 431 Männer (38,8 %). Das mittlere Lebensalter lag zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei 41,2 Jahren (0 bis 90 Jahre).

Betrachtet man die vier zu untersuchenden Medikamentengruppen separat ist das jüngste durchschnittliche Alter bei den Patienten mit L-Thyroxin-Einnahme (44,8 Jahre) zu finden (Betablocker: 51,3 Jahre, Antithrombotika: 55,8 Jahre und Statine 57,7 Jahre).

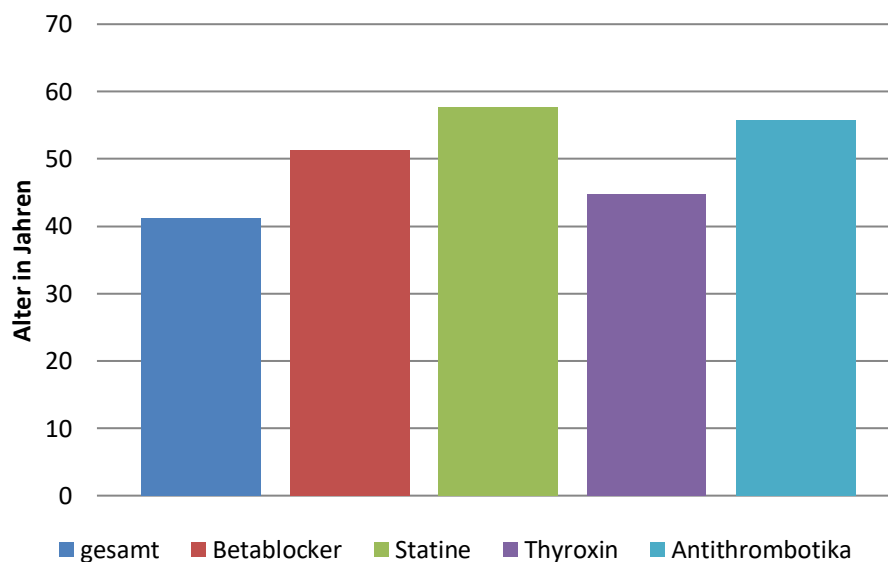


Abb. 1: Durchschnittliches Alter bei der Diagnosestellung des kompletten Patientenkollektivs und aller vier Medikamentengruppen (n = 1116)

Auch bei der geschlechtsspezifischen Verteilung zeigt sich, dass vor allem Frauen L-Thyroxin einnehmen (86,5%). Bei den Betablockern findet sich eine ähnliche Verteilung wie in der Gesamtgruppe (62,9%), bei den Statinen (51,9%) und den Antithrombotika (54,0%) sind es gut über die Hälfte.

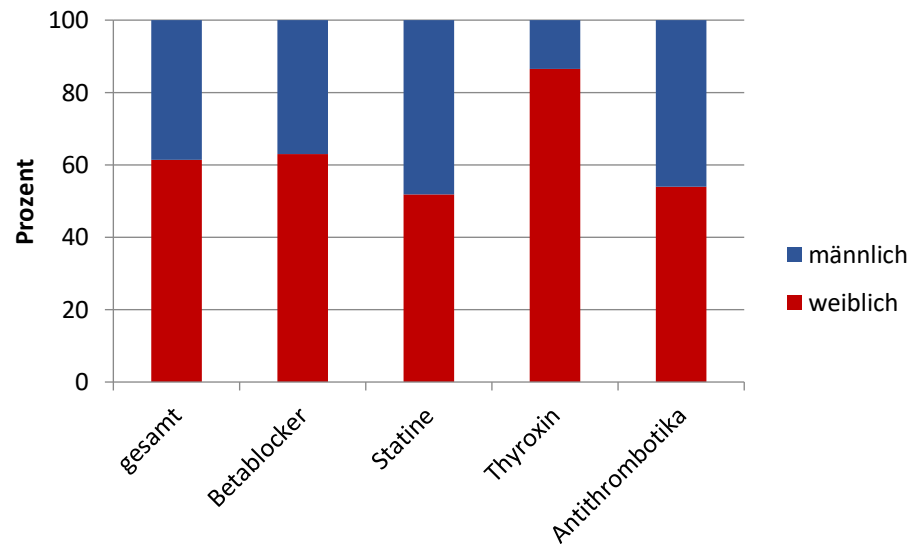


Abb. 2: Geschlecht des kompletten Patientenkollektivs und allen vier Medikamentengruppen
(n = 1116)

3.2. Lokalisation des Kavernoms

Von den insgesamt 1116 diagnostizierten Kavernomen befanden sich die meisten im Großhirn (64,3%). 285 Kavernome konnten im Hirnstamm lokalisiert werden (25,5 %) und weitere 111 waren im Kleinhirn (9,9%). 60 Patienten hatten multiple Kavernome. Bei zwei von diesen Personen waren die Kavernome in zwei unterschiedlichen Lokalisationen. Auch ein singuläres Kavernom konnte zwei Lokalisationen zugeordnet werden.

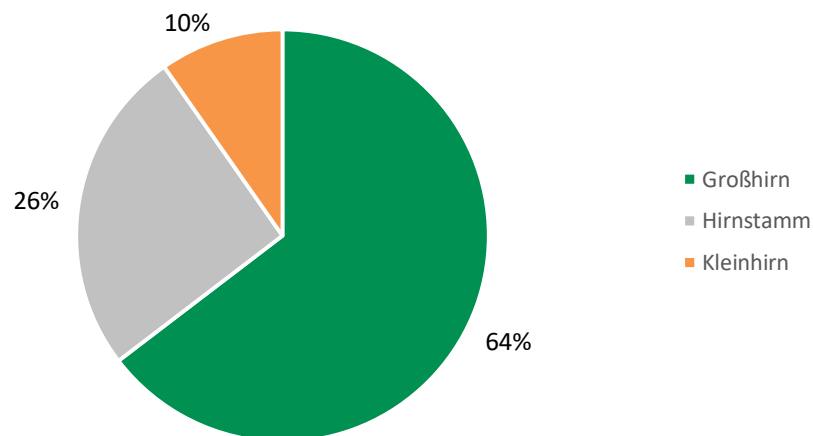


Abb. 3: Lokalisation der Kavernome (n = 1116)

Auch bei der differenzierten Betrachtung der Lokalisation für die Betablocker und Thyroxin konnte eine ähnliche Verteilung festgestellt werden. Lediglich bei den Statinen und Antithrombotika waren vermehrt Kavernome im Kleinhirn lokalisiert.

Lokalisation	Betablocker	Statine	Thyroxin	Antithrombotika
Großhirn	64,0%	57,4%	62,2%	65,1%
Hirnstamm	23,6%	26,0%	23,0%	17,5%
Kleinhirn	12,4%	16,7%	14,9%	17,5%

Tbl. 1: Lokalisation der Kavernome in den Medikamentengruppen Betablocker (n = 89), Statine (n = 54), L-Thyroxin (n = 74) und Antithrombotika (n = 63)

3.3. Medikamente

Insgesamt nahmen 479 Personen (42,9%) ein oder mehrere Medikamente ein. Am häufigsten vertreten von den vier zu untersuchenden Medikamentengruppen waren die Betablocker mit 89 Fällen (18,9%). 74 Patienten nahmen L-Thyroxin (15,4%), 63 Antithrombotika (13,2%) und 54 Statine (11,3%) ein.

Betrachtet man nur die o. g. Medikamente fallen 221 Patienten in diese Gruppe. Davon wiederum nahmen 178 Patienten ein Medikament (80,5%), 28 zwei Medikamente (12,7%) und 15 drei Medikamente (6,8%) ein.

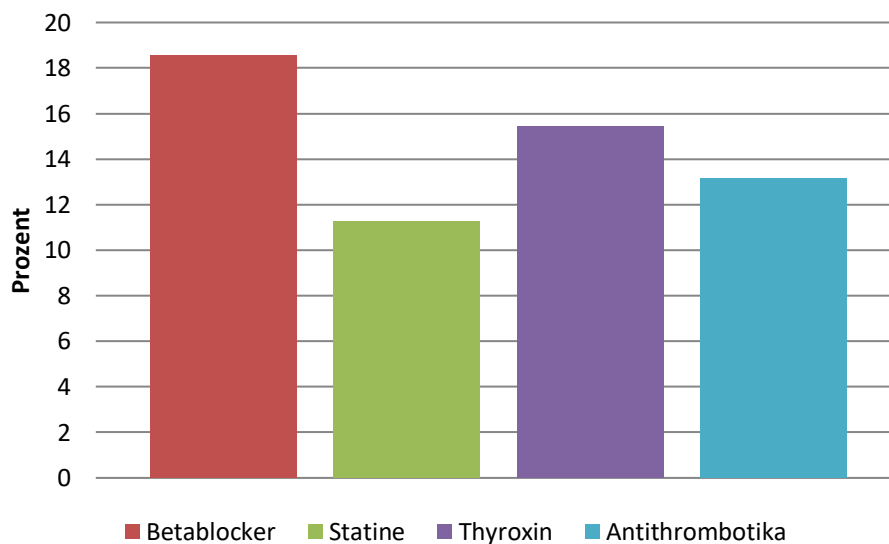


Abb. 4: Medikamenteneinnahme von Betablocker (n = 89), Statine (n = 54), L-Thyroxin (n = 74) und Antithrombotika (n = 63)

3.4. Klinik

466 Patienten (41,8%) mit sporadischen kavernösen Malformationen hatten einen asymptomatischen Verlauf. Dies betraf insbesondere Patienten, die Antithrombotika einnahmen (61,9%). Bei L-Thyroxin und Statinen hatten die Hälfte der Patienten keine Symptome und bei Einnahme von Betablockern nur 36 Patienten (40,4%).

Im Falle von klinischen Beschwerden litten die Patienten hauptsächlich an Epilepsie (17,4%) und fokal neurologischen Defiziten (3,67%). Unter den Patienten, welche eins der vier Medikamente einnahmen, war die Epilepsie weniger vertreten. Bei den fokal neurologischen Defiziten zeigte sich, abgesehen bei den Antithrombotika, ein vermehrtes Auftreten.

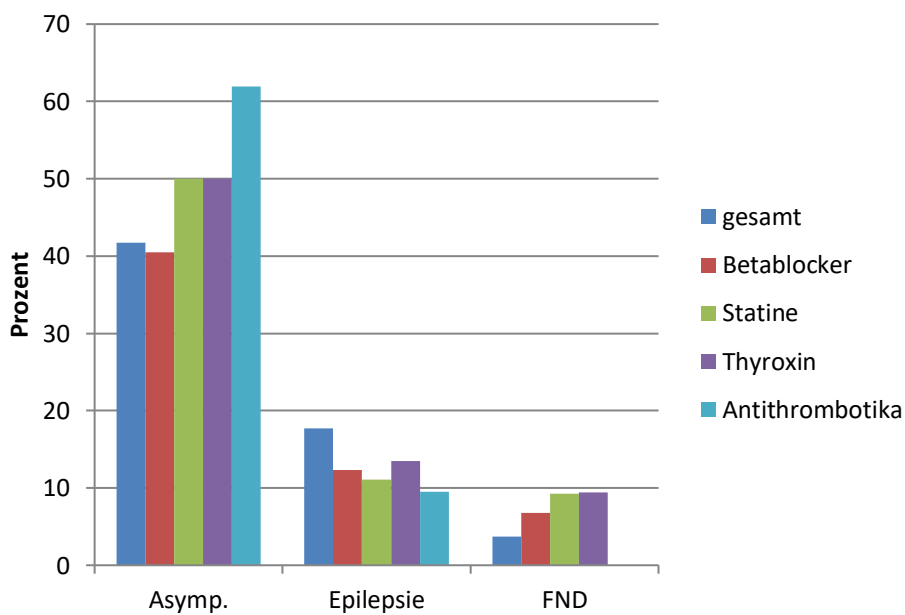


Abb. 5: Verlauf und Nebenerkrankungen vom gesamten Patientenkollektiv und allen vier Medikamentengruppen (n = 1116)

3.5. Blutung und der Einfluss von Medikamenteneinnahme

Bei 436 Patienten (39,1%) wurde initial eine Blutung diagnostiziert. Untersucht man die vier Medikamentengruppen separat haben vor allem Patienten mit einer Einnahme von Betablockern eine initiale Blutung (46,1%). In absteigender Reihenfolge kommen dann die Patienten mit L-Thyroxin (39,2%), Statine (37,0%) und zum Schluss mit Antithrombotika (27,0%).

Die Analyse mittels logistischer Regression zeigt ein erhöhtes Risiko einer initialen Blutung bei der Einnahme von Betablockern und L-Thyroxin mit einer Odds Ratio von 1,367 (95% KI 0,884-2,112) bzw. 1,005 (95% KI: 0,620-1,630). Die Odds Ratio der beiden anderen Medikamenten geben eine geringere Chance für eine Blutung an. Bei Einnahme von Statinen besteht eine Odds Ration von 0,792 (95% KI: 0,457-1,374) und bei den Antithrombotika von 0,659 (95% KI: 0,379-1,144).

Bei der Untersuchung mittels einer geschlechts- und altersadjustierten logistischen Regression zeigt sich aber kein signifikanter Zusammenhang zwischen Betablockern, L-Thyroxin sowie Statinen und einer initialen Blutung, jedoch ein signifikanter Zusammenhang zwischen Antithrombotika-Einnahme und einem erniedrigten Risiko für die Erstmanifestation der Erkrankung durch eine Blutung.

	Odds Ratio	Konfidenzintervall	p-Wert
Betablocker	1,226	0,776-1,935	0,382
Statine	1,226	0,776-1,935	0,465
L-Thyroxin	1,126	0,686-1,848	0,640
Antithrombotika	0,520	0,284-0,951	0,034

Tab. 2: alters- und geschlechtsadjustierte logistische Regression für die Medikamenteneinnahme und Blutung

3.6. Blutung im Verlauf von 5 Jahren

Die 1116 Patienten wurden insgesamt 24772 Monate beobachtet. Im mittleren Durchschnitt sind es somit 22,6 Monate. Der Untersuchungszeitraum, welcher in dieser Studie untersucht wird, beträgt fünf Jahre. Die Vollständigkeit der Follow up-Untersuchung für diesen Zeitraum wurde mit 43,5% ausgerechnet.

In 282 (25,3%) Fällen erfolgte eine Operation. Diese Patienten schieden bei der Untersuchung ab diesem Zeitpunkt aus. Bei der Gruppe der Betablocker sind mit 31,5% mehr Fälle betroffen (n=28). Die anderen 3 Gruppen weisen eine niedrige Prozentzahl auf (Statine: 22,2% (n=12), L-Thyroxin: 21,6% (n=16) und Antithrombotika: 12,7% (n=8)).

115 Patienten (10,3%) hatten im Untersuchungszeitraum von fünf Jahren eine (erneute) Blutung. Das kumulative Risiko für Patienten mit einer Blutung während der fünf Jahre lag bei 17,6%. Auch zeigen sich bei der spezifischen Betrachtung der Patienten mit Medikamenteneinnahme Unterschiede. Bei Betablockern (13,5%) und L-Thyroxin (13,5%) haben prozentual mehr Patienten eine Blutung, bei Statinen (7,4%) und Antithrombotika (4,8%) treten sie seltener auf im Vergleich zum Gesamtkollektiv.

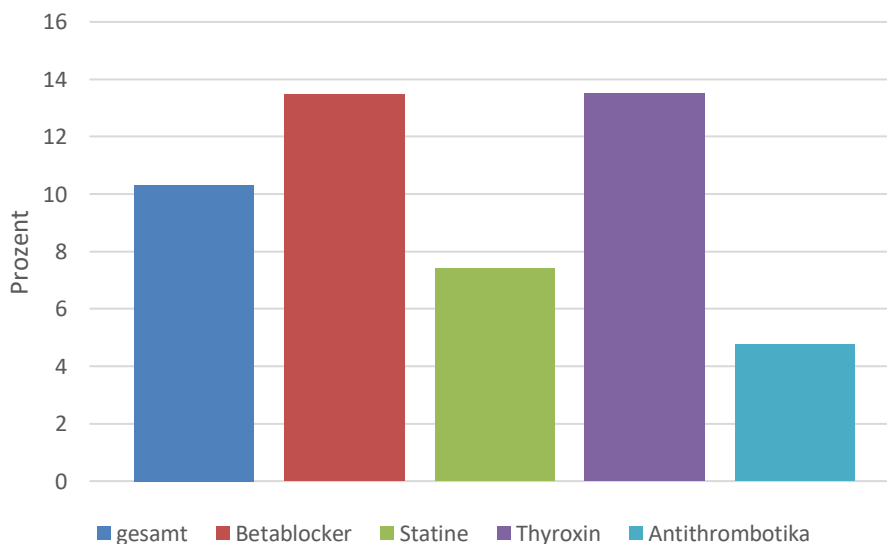


Abb. 6: (erneute) Blutung innerhalb von fünf Jahren vom gesamten Patientenkollektiv allen vier Medikamentengruppen (n = 1116)

Der Zeitpunkt der Blutung lag bei 26,6 Monaten. Bei der Gruppe mit Antithrombotika-Einnahme zeigte sich ein kürzerer Zeitraum (21,6 Monate). Die drei anderen Gruppen wiesen einen längeren Zeitraum zwischen Diagnosestellung und (Re-)Blutungszeitpunkt auf. Bei den Betablockern am längsten mit 32,8 Monaten und absteigend folgend Statine mit 31,9 Monaten und L-Thyroxin mit 28,1 Monaten.

Bei der Langzeituntersuchung mittels Cox-Regression zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Einnahme von Medikamenten und dem Auftreten einer (erneuten) Blutung.

	Hazard ratio	Konfidenzintervall	p-Wert
Betablocker	0,645	0,310-1,342	0,241
Statine	0,620	0,249-1,546	0,305
L-Thyroxin	0,937	0,370-2,373	0,892
Antithrombotika	1,140	0,484-2,686	0,765

Tab. 3: alters- und geschlechtsadjustierte Cox-Regression-Analyse für die Medikamenteneinnahme und das kumulative Risiko einer (Re-)Blutung innerhalb von fünf Jahren

Die Untersuchungen mittels Kaplan-Meier-Kurven zeigen die Wahrscheinlichkeit im Laufe der 60 Monate Nachuntersuchungszeitraum eine (erneute) Blutung zu erleiden. Hierbei wurden die Fälle zu dem entsprechenden Zeitpunkt zensiert als sie aus dem jeweiligen zu untersuchenden Kollektiv ausschieden.

Nachfolgend finden sich die Kaplan-Meier-Kurven sowohl für das Gesamtkollektiv und für jede einzelne Medikamentengruppe im Vergleich zu der entsprechenden Gruppe ohne Medikamenteneinnahme.

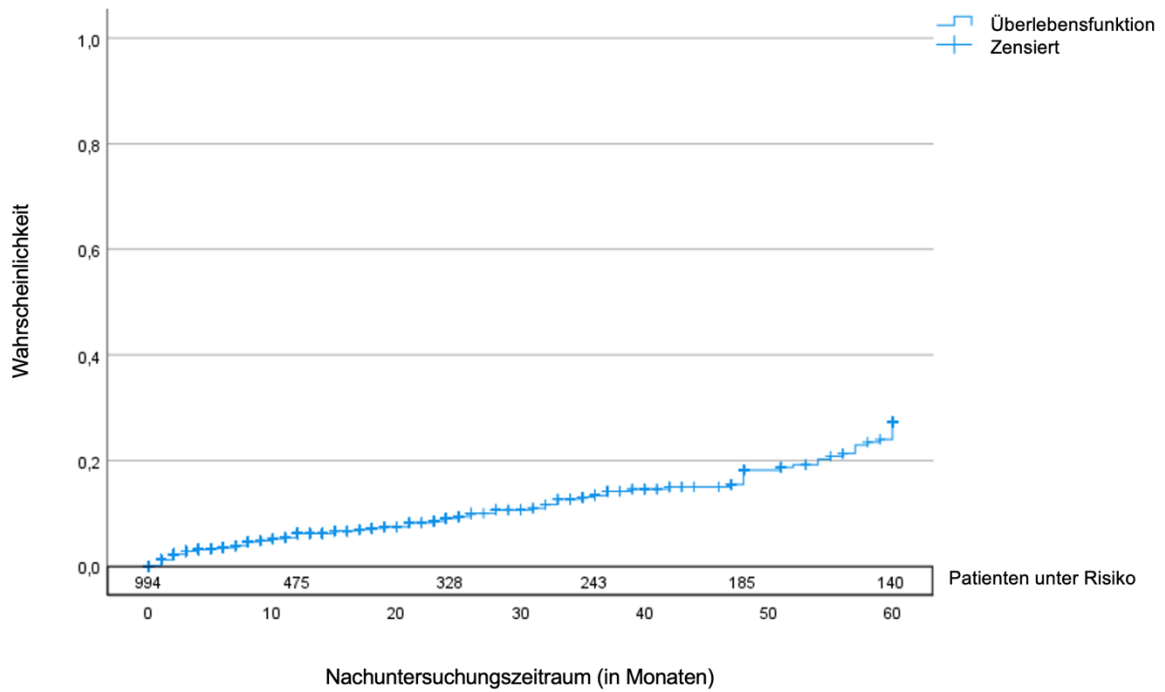


Abb. 7: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtkollektivs

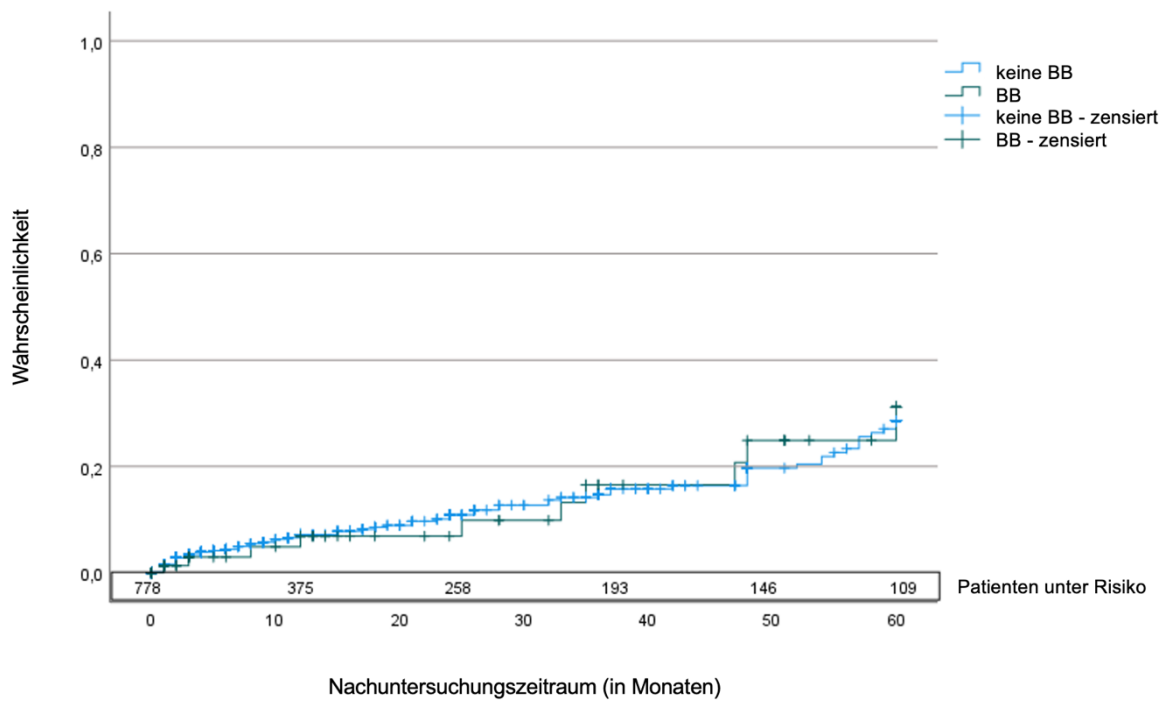


Abb. 8: Kaplan-Meier-Kurve bei Betablockereinnahme bzw. keine Einnahme

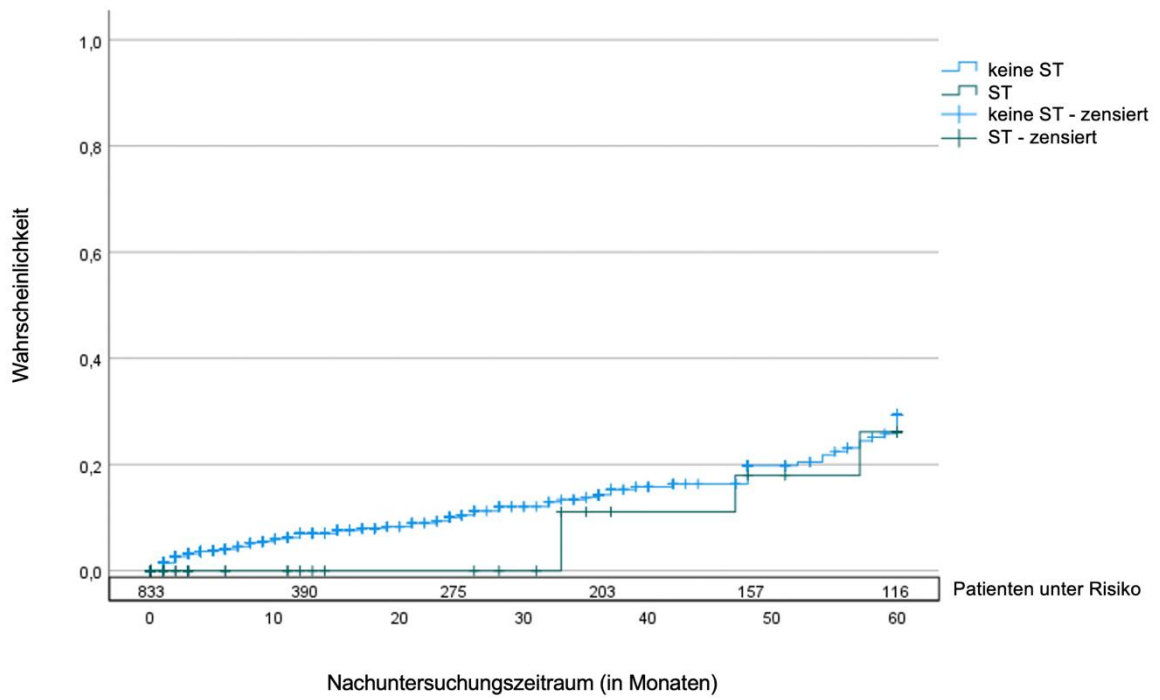


Abb. 9: Kaplan-Meier-Kurve bei Statineinnahme bzw. keine Einnahme

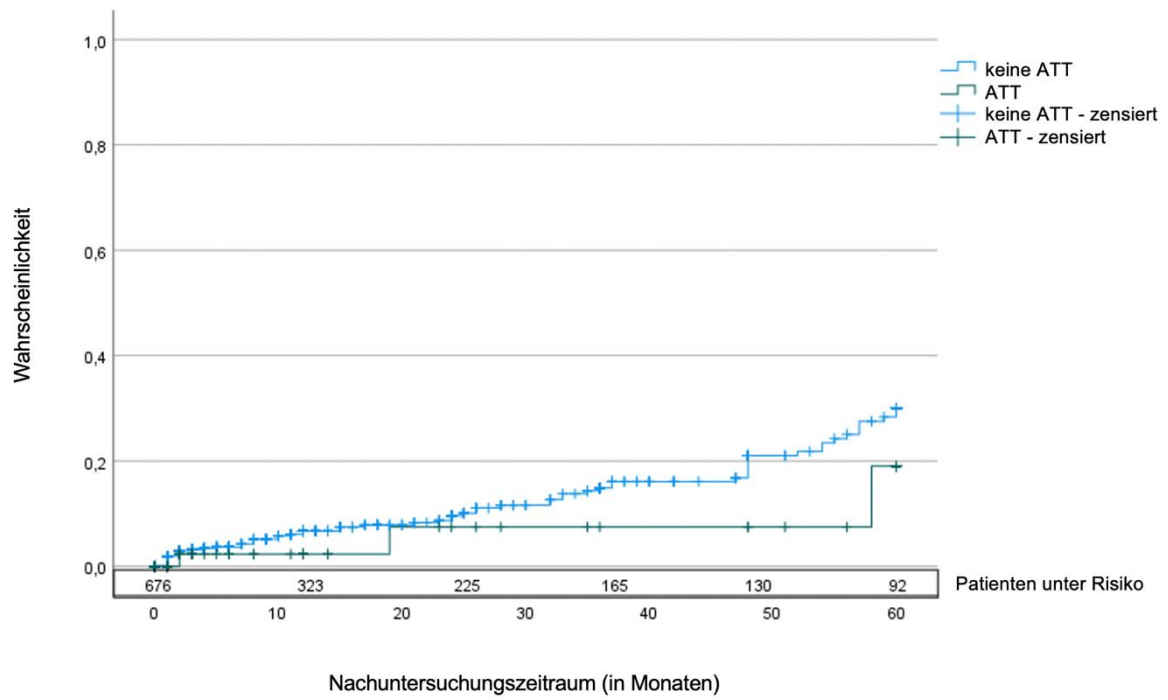


Abb. 10: Kaplan-Meier-Kurve bei Antithrombotikaeinnahme bzw. keine Einnahme

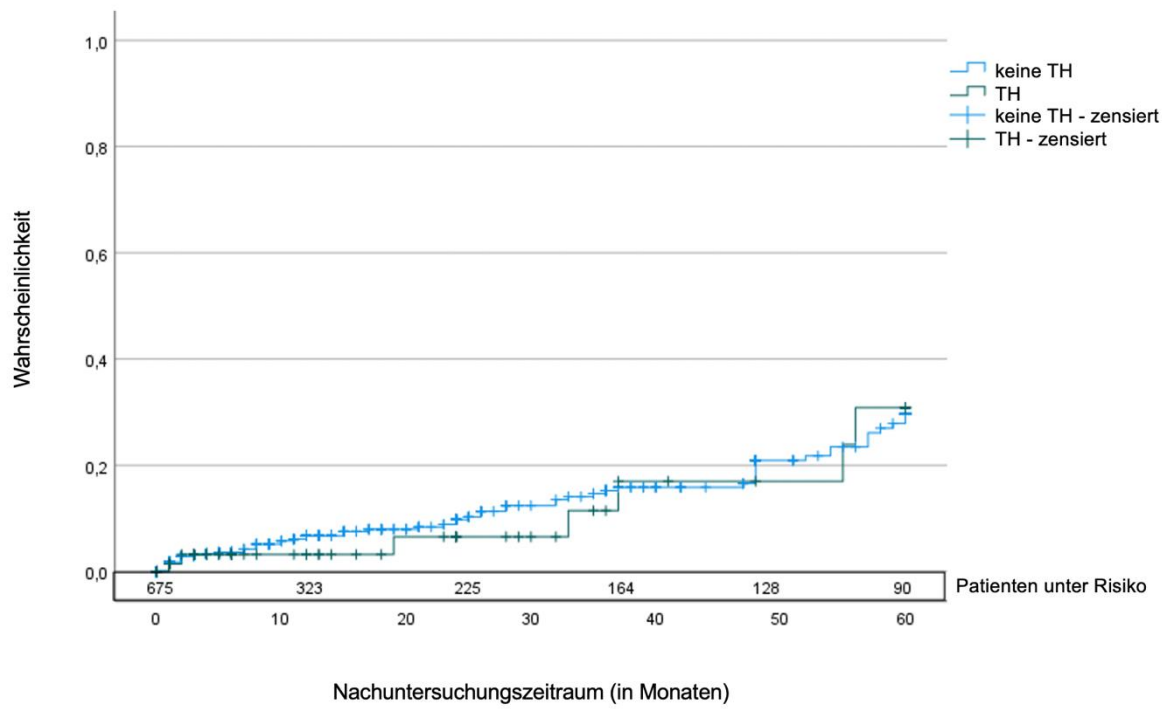


Abb. 11: Kaplan-Meier-Kurve bei L-Thyroxineinnahme bzw. keine Einnahme

4. Diskussion

Einige Studien zeigen einen gewissen Zusammenhang zwischen Medikamenteneinnahme und einer Blutung bei sporadisch kavernösen Malformationen. Die Datenlage ist jedoch aktuell noch sehr diffus. Somit ist eine weiterführende Untersuchung von Medikamenten hinsichtlich des Einflusses auf das hämorrhagische Risiko angemessen.

Zu diesem Zweck wurden in dieser Arbeit 1116 Fälle retrospektiv analysiert. Dabei ist zu beachten, dass dieses Studiendesign diversen Möglichkeiten der Verzerrung der Ergebnisse unterliegt. Im Hinblick auf die vorliegende Arbeit ist der Fokus auf den so genannten Kohortenverlust zu richten. Hierunter versteht man die Tatsache, dass eine bestimmte Menge an Fällen im Laufe des Beobachtungszeitraumes nicht mehr zur Auswertung zur Verfügung steht. Dies liegt zum einen an dem vorzeitigen Ausscheiden aus der Studie oder an der fehlenden Teilnahme. Übertragen auf diese Studie entsteht dieser Effekt durch eine Operation oder sonstige Intervention und das nicht vorhandene bzw. nicht auswertbare Bildmaterial. Der Kohortenverlust beträgt in dieser Studie etwa 56,5 Prozent und ist somit ein nicht zu vernachlässigender Faktor bei der Betrachtung der Ergebnisse.

Aufgrund der Tatsache, dass die MRT zunehmend an Bedeutung gewonnen hat in der bildgebenden Diagnostik, kommt es vermehrt zu zufälligen Diagnosenstellungen bei sonst asymptomatischen Fällen. Da vor allem diese Patienten eher konservativ behandelt werden und sich regelmäßiger Kontrolle unterziehen, ist es umso sinnvoller bei diesen Fällen mögliche Risikofaktoren zu minimieren. Hierzu zählen auch die Einnahme von Medikamenten. Insbesondere bei älteren Patienten kommt es multifaktoriell bedingt, mit steigender Tendenz zu einer Polypharmazie (Viktil et al., 2007, Nobili et al., 2009). Daher werden in dieser Studie Medikamentengruppen untersucht, die zu den am häufigsten verordneten gehören.

4.1. Patientenepidemiologie

Die Geschlechterverteilung der vorliegenden Fälle zeigt, dass in dieser Studie mit 61,4 Prozent mehr Frauen als Männer erfasst wurden. Jedoch findet sich in der Literatur kein wesentlicher Unterschied bei der geschlechtsspezifischen Verteilung (Eddleman et al., 2011).

Dagegen lag der Mittelwert des Alters zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei 41,2 Jahren und damit in dem Bereich des publizierten statistischen Häufigkeitsgipfels. Beschrieben wird ein gehäuftes Auftreten zwischen dem 30. und 65. Lebensjahr (Bertalanffy et al., 1992, Simard et al., 1986, Voigt and Yasargil, 1976).

Betrachtet man die o. g. Gruppen einzeln so lässt sich feststellen, dass Patienten mit der Einnahme von L-Thyroxin einen sehr hohen Anteil von Frauen aufweisen (86,5%). Dies entspricht auch der allgemeinen Datenlage bei den Frauen deutlich häufiger betroffen sind von einer Hypothyreose und somit eine Substitutionstherapie erhalten (Chaker et al., 2017), zum Teil zeigt sich ein Verhältnis von bis zu 10:1. Das Verhältnis von Frauen zu Männern in den drei anderen Gruppen entspricht in etwa den epidemiologischen Daten. Insgesamt lässt sich feststellen, dass alle vier Gruppen im Vergleich zu dem Gesamtkollektiv ein höheres Durchschnittsalter ausweisen. Diverse Erkrankungen, welche einer Einnahme eines der vier Medikamente bedürfen, zeigen eine steigende Prävalenz im Alter.

4.2. Lokalisation

In der vorliegenden Studie waren 64,3 Prozent der Kavernome im Großhirn lokalisiert. Danach folgten in absteigender Reihenfolge der Hirnstamm (25,5%) und das Kleinhirn (9,9%). Auch in der Literatur wird das Großhirn als häufigste Lokalisation beschrieben. Hier werden Prozentzahlen über 80 angegeben. 17 Prozent der Kavernome befinden sich laut Datenlage im Hirnstamm (Del Curling et al., 1991, Robinson et al., 1991, Bruneau et al., 2006, Zabramski et al., 1994, Bernotas et al., 2009).

4.3. Klinik

Von den 1116 Fällen waren 41,8 Prozent der sporadischen kavernösen Malformationen asymptomatisch. Bei der Einnahme von Antithrombotika findet sich der höchste Prozentsatz mit 61,9. In der Literatur zeigt sich ein deutlich niedrigerer Anteil, z. B. bei Del Curling et al. (1991) von bis zu 19 Prozent. Insbesondere ältere Daten weisen ähnliche Zahlen auf. Dies ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass die MRT-Diagnostik zu diesem Zeitpunkt noch nicht so weit verbreitet war. Somit werden heutzutage mehr asymptomatische Fälle als Zufallsdiagnose festgestellt und es erhöht sich der prozentuale Anteil.

Kommt es zu Symptomen durch die Kavernome leiden in dieser Studie 17,4 Prozent an einer Epilepsie. Bei Einnahme eines der Medikamente waren noch weniger der Patienten von einer Epilepsie betroffen; Höchstwert bei der L-Thyroxin-Gruppe mit 13,5 Prozent. Betrachtet man diverse Studien liegen die dortigen Zahlen deutlich über den hier ermittelten Werten, hier werden 40 – 70 Prozent beschrieben (Steiger et al., 1987, Vaquero et al., 1987, Tagle et al., 1986).

Auch im Falle vom Auftreten von fokal neurologischen Defiziten (FND) zeigt sich bei der vorliegenden Untersuchung ein deutlich niedrigerer Wert, denn nur 3,67 Prozent erlitten FND. Dahingegen treten neurologische Defizite laut der Literatur in 35 bis 50 Prozent auf (Simard et al., 1986, Steiger et al., 1987).

Möglicherweise hängt dies auch mit der hohen Anzahl an asymptomatischen Fällen in dieser Studie zusammen.

4.4. (Re-)Blutung

Bei 39,1 Prozent des Gesamtkollektivs wurde bei der initialen Vorstellung bzw. zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine initiale Blutung diagnostiziert. Nur 10,3 Prozent erlitten eine (erneute) Blutung in dem Nachuntersuchungszeitraum von fünf Jahren. Betrachtet man das kumulative Risiko einer Blutung während der fünf Jahre liegt dies bei 16,9 Prozent. In der Literatur wird ein geringfügig höheres Risiko von etwa 20 Prozent beschrieben (Al-Shahi Salman et al., 2008). Dieser niedrige Wert in der vorliegenden Studie ist gegeben falls durch zwei verschiedene Faktoren zu erklären. Zum einen kommt es im Verlauf der Nachuntersuchung zum Datenverlust bei fehlender Teilnahme oder nicht ausreichendem Bildmaterial. Andererseits wurden 25,3 Prozent der Fälle operiert und schieden daher aus der Studie aus. Der durchschnittliche Zeitpunkt der (Re-)Blutung in den fünf Jahren lag mit 26,6 Monaten über dem Mittelwert von 10,5 Monaten, welcher in einer Meta-Daten-Analyse beschrieben wird (Al-Shahi Salman et al., 2008). Zudem gilt weiterhin zu beachten, dass in dieser Studie überdurchschnittlich viele asymptomatische Fälle auftreten und somit das Ereignis einer Blutung seltener ist.

In der logistischen Regression der Daten zeigt sich bei der geschlechts- und altersadjustierten Analyse nur ein signifikanter Unterschied ($p=0,034$) bei der Einnahme von Antithrombotika im Vergleich zu Patienten, die keine Antithrombotika einnahmen. Mit einem Odds Ratio von 0,520 ließ sich dadurch ableiten, dass die Einnahme von Antithrombotika mit einem niedrigeren Risiko für eine Blutung einhergeht. Bei allen anderen Gruppen fand sich mit einer Odds Ratio über 1 ein erhöhtes Risiko, wobei der p -Wert in allen drei Gruppen keinen signifikanten Zusammenhang ergab.

Auch bei den Kaplan-Meier-Kurven finden sich ähnliche Ergebnisse wie bei der logistischen Regression. Hier zeigt sich nur in der Kurve bei der Untersuchung der Patienten, die Antithrombotika einnehmen, im Vergleich zu denen die keine einnehmen, am Ende des Untersuchungszeitraumes ein Unterschied und in diesem Falle ein geringeres Auftreten von Blutungen bei Medikamenteneinnahme. Dieser Zusammenhang ist allerdings nicht signifikant. Warum sich dieser Effekt nicht signifikant darstellt bleibt spekulativ, kann aber am ehesten durch die geringe Patientenzahl und Seltenheit der

Ereignisse und die damit fehlende statistische Power erklärt werden. Sowohl das Gesamtkollektiv als auch die drei anderen Medikamentengruppen weisen zum Ende des Nachuntersuchungszeitraums keinen wesentlichen Unterschied auf.

Eine mögliche Erklärung für diese negative Korrelation zwischen antithrombotischer Therapie und Blutungen sind die Wirkung von Acetylsalicylsäure und selektiven Cyclooxygenase-2-Hemmern. Diese verringern die Synthese von Prostacyclin und erhöhen den APC-Spiegel im Endothel. Hierdurch werden die Gefäßpermeabilität und der vasodilatative Effekt reduziert. Diese zytoprotektiven Eigenschaften stabilisieren die Barrierefunktion der Endothelzellen (Griffin et al., 2015). Somit kommt es zu einer verminderten Blutungsneigung.

Das geringere Risiko für obere gastrointestinale Blutung bei Einnahme von selektiven Cox-2-Hemmern konnte auch durch Lanas et al. (2006) nachgewiesen werden. Ebenso konnten Studien nachweisen, dass die Einnahme von Acetylsalicylsäure bei intrakraniellen Aneurysma zu einem niedrigeren Risiko für eine Ruptur des Aneurysma führen (Hasan et al., 2013, Hudson et al., 2019, Terceno et al., 2021).

Ähnliche Ergebnisse wie in der vorliegenden Studie konnten auch andere Untersuchungen hinsichtlich des reduzierten Risikos für Blutungen bei zerebralen kavernösen Malformationen und der Einnahme von Acetylsalicylsäure nachweisen (Zuurbier et al., 2019, Gomez-Paz et al., 2020).

Andererseits gilt es zu bedenken, dass das APC auch als Antikoagulanzen wirken kann. Durch eine Erhöhung des APC-Spiegel kommt es zu einer Veränderung in der Gerinnungskaskade. Die Gerinnungsfaktoren Va und VIIIa werden durch das APC inaktiviert und es kann zu einer Blutung kommen (Dargaud et al., 2015). Die Rolle eines Thrombus im Kavernom als Teil der Blutungspathophysiologie als auslösender Faktor und die daraus resultierende Reduktion eines Blutungsrisikos durch eine antithrombotische Medikation ist weiterhin unklar.

4.5. Limitationen der Studie

In der vorliegenden Studie muss auf einige Limitationen hingewiesen werden.

Zum einen ist der bereits eingangs erwähnte Kohortenverlust ein relevantes Thema. Dies trifft zum Beispiel zu, wenn in dieser Studie Patienten sich einer Operation unterziehen. Somit mussten 25,3 Prozent der Fälle bei der Nachuntersuchung ausgeschlossen werden. Zum anderen war die Erhebung der Medikamente nicht immer vollständig und die Einnahme der Medikamente erfolgte nicht kontrolliert. Die Information über die Medikamente wurde entweder in einer Selbstbefragung der Patienten oder mit Hilfe von Medikamentenlisten gewonnen. Dies führt dazu, dass möglicherweise Medikamente übernommen wurden, welche von den Patienten nicht mehr eingenommen wurden oder Medikamente nicht in der Studie aufgenommen wurden, da sie nicht vermerkt waren. Auch die Regelmäßigkeit der Einnahme und die generelle Compliance der Patienten wurden nicht überprüft, sodass es durchaus zur Über- oder Untermedikation gekommen sein kann.

Im Vergleich zum Gesamtkollektiv von 1116 Patienten sind die zu beobachtenden Gruppen auch relativ klein mit einer maximalen Größe der Anzahl von 89 im Fall der Einnahme von Betablockern. Bei der Medikamenteneinnahme von L-Thyroxin waren es 74, von Antithrombotika 63 und von Statinen 54 Fälle. Hiervon sind die zu zensierenden Fälle noch abzuziehen (Betablocker: 28, L-Thyroxin 16, Antithrombotika: 8 und Statine: 12). Bei so einer geringen Stichprobe ist die Repräsentativität durchaus fraglich, da die Ergebnisse dieser Studie anfällig für Zufälle sein und damit leicht fehlinterpretiert werden können.

Auch der durchschnittliche Untersuchungszeitraum ist mit 22,6 Monate nicht all zu lang. In Kombination mit der geringen Anzahl an Patienten mit entsprechender Medikamenteneinnahme sind signifikante Zusammenhänge weniger reliabel.

4.6. Schlussfolgerung

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass bei der Untersuchung der 1116 Fälle mit sporadisch kavernösen Malformationen nur bei der Gruppe von Patienten, welche Antithrombotika einnahmen eine signifikante Reduktion für das Risiko einer Blutung nachzuweisen war. Die Betrachtung erfolgt alters- und geschlechtsadjustiert um Störfaktoren zu eliminieren und einen Konfundierungseffekt zu vermeiden, da die Vermeidung eines Störfaktors, z. B. durch Randomisierung oder Matching, in dieser Form der Studie nicht möglich ist.

Bei Einnahme von Statinen, Betablockern und L-Thyroxin zeigte sich zwar ein vermeintlich erhöhtes Risiko für Blutungen, aber hier konnte kein signifikanter Zusammenhang in der Analyse der Daten festgestellt werden. Es ist damit davon auszugehen, dass die Einnahme dieser drei Medikamentengruppen keinen Einfluss auf eine Blutung hat.

Auch bei der Untersuchung der Patienten in dem Nachuntersuchungszeitraum von fünf Jahren hinsichtlich einer (erneuten) Blutung in dieser Zeitspanne fand sich kein signifikanter Unterschied. Dies traf auf alle vier Medikamentengruppen zu.

Alles in allem zeigten sich in dieser Studie eine marginale Signifikanz des Zusammenhangs zwischen Einnahme von Antithrombotika und dem reduzierten Risiko für eine Blutung bei sporadisch kavernösen Malformationen. In Zusammenschau mit der geringen Größe der Stichprobe sind noch weitere Untersuchungen durchaus sinnvoll.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende retrospektive Analyse befasst sich mit den Daten von Patienten mit sporadisch kavernösen Malformationen, die in dem Zeitraum zwischen Januar 2003 und Juni 2021 in der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Essen behandelt wurden. Dabei wurden sowohl vom Gesamtkollektiv als auch von vier verschiedenen Medikamentengruppen (Betablocker, Statine, L-Thyroxin und Antithrombotika) epidemiologische Daten, Lokalisation und klinische Beschwerden der Kavernome dokumentiert. Besonderes Augenmerk wurde auf das Auftreten nicht nur von initialen Blutungen, sondern auch von Blutungen im Verlauf von einem Nachuntersuchungszeitraum von fünf Jahren gelegt. Ziel der Studie war die Beurteilung eines Effektes durch Einnahme eines der Medikamente auf das Blutungsrisiko.

Die Auswertung der Ergebnisse mittels alters- und geschlechtsadjustierter logistischer Regression ergab, dass sich alleinig bei der Gruppe mit Einnahme von Antithrombotika eine gering signifikante Reduktion des Blutungsrisikos zeigte. Eine potenzielle Erklärung sind die Wirkungen der Acetylsalicylsäure und der selektiven Cyclooxygenase-2-Hemmer in der inflammatorischen Kaskade. Sie blockieren zum Beispiel die Prostacyclin-Synthese und haben so Einfluss auf die Vasodilatation der Gefäße und reduzieren die Konzentration von Protein C, einem wichtigen antikoagulativen Faktor der Gerinnungskaskade.

Ansonsten konnte in der Studie kein signifikanter Zusammenhang zwischen Medikamenteneinnahme und Blutung sowohl bei der Einnahme von Betablocker als auch von Statinen sowie von L-Thyroxin festgestellt werden. Auch bei Betrachtung des Nachuntersuchungszeitraums waren die Daten nicht statistisch signifikant.

Eine Rolle spielt hierbei neben den üblichen Limitationen einer retrospektiven und longitudinalen Analyse gegebenenfalls die geringe Stichprobe aller vier Medikamentengruppen im Vergleich zum Gesamtkollektiv und auch die geringe durchschnittliche Nachbeobachtungszeit, sodass mit den Ergebnissen dieser Arbeit ein kritischer Umgang geboten ist.

The present retrospective analysis examines data from patients with sporadic cavernous malformations treated between January 2003 and June 2021 at the Department of Neurosurgery at University Hospital Essen. Epidemiological data, location, and clinical symptoms of the cavernomas were documented for the overall cohort as well as for four different medication groups (beta-blockers, statins, L-thyroxine, and antithrombotica). Special attention was given to the occurrence of not only initial hemorrhages but also hemorrhages during a five-year follow-up period. The aim of the study was to assess the effect of taking one of these medications on the risk of hemorrhage.

The analysis of the results using age- and gender-adjusted logistic regression showed that only the group taking antithrombotica demonstrated a slightly significant reduction in hemorrhage risk. A potential explanation lies in the effects of acetylsalicylic acid and selective cyclooxygenase-2 inhibitors on the inflammatory cascade. These agents, for instance, block prostacyclin synthesis, influencing vasodilation of blood vessels and reducing the concentration of Protein C, an important anticoagulant factor in the coagulation cascade. Otherwise, the study found no significant association between medication intake and hemorrhage risk for the use of beta-blockers, statins, or L-thyroxine. Even when considering the follow-up period, the data were not statistically significant.

Aside from the usual limitations of a retrospective and longitudinal analysis, the small sample size of all four medication groups compared to the overall cohort and the short average follow-up time might play a role, suggesting that the results of this study should be interpreted with caution.

6. Literaturverzeichnis

1. Abdulrauf, S. I., Kaynar, M. Y., Awad, I. A. (1999). A comparison of the clinical profile of cavernous malformations with and without associated venous malformations. *Neurosurgery*, 44, 41-6; discussion 46-7.
2. Adachi, T., Hoshino, H., Takagi, M., Fujioka, S., Saiseika Stroke Research. (2017). Volume and Characteristics of Intracerebral Hemorrhage with Direct Oral Anticoagulants in Comparison with Warfarin. *Cerebrovasc Dis Extra*, 7, 62-71.
3. Ahmadi, J., Miller, C. A., Park, S. H., Zee, C. S., Becker R. L. (1985). CT patterns in histopathologically complex cavernous hemangiomas. *AJNR Am J Neuroradiol*, 6, 389-93.
4. Aiba, T., Tanaka, R., Koike, T., Kameyama, S., Takeda, N., Komata, T. (1995). Natural history of intracranial cavernous malformations. *J Neurosurg*, 83, 56-9.
5. Akers, A., Al-Shahi Salman, R., I, A. A., Dahlem, K., Fleming, K., Hart, B., Kim, H., Jusue-Torres, I., Kondziolka, D., Lee, C., Morrison, L., Rigamonti, D., Rebeiz, T., Tournier-Lasserre, E., Waggoner, D., Whitehead, K. (2017). Synopsis of Guidelines for the Clinical Management of Cerebral Cavernous Malformations: Consensus Recommendations Based on Systematic Literature Review by the Angioma Alliance Scientific Advisory Board Clinical Experts Panel. *Neurosurgery*, 80, 665-680.
6. Akers, A. L., Johnson, E., Steinberg, G. K., Zabramski, J. M., Marchuk, D. A. (2009). Biallelic somatic and germline mutations in cerebral cavernous malformations (CCMs): evidence for a two-hit mechanism of CCM pathogenesis. *Hum Mol Genet*, 18, 919-30.
7. Al-Shahi Salman, R., Berg, M.J., Morrison, L., Awad, I.A., and Angioma Alliance Scientific Advisory, B. (2008). Hemorrhage from cavernous malformations of the brain: definition and reporting standards. Angioma Alliance Scientific Advisory Board. *Stroke* 39, 3222-3230.
8. Al-Shahi Salman, R., Hall, J. M., Horne, M. A., Moultrie, F., Josephson, C. B., Bhattacharya, J. J., Counsell, C. E., Murray, G. D., Papanastassiou, V., Ritchie, V., Roberts, R. C., Sellar, R. J., Warlow, C. P., Scottish Audit of intracranial

- vascular malformations, C. (2012). Untreated clinical course of cerebral cavernous malformations: a prospective, population-based cohort study. *Lancet Neurol*, 11, 217-24.
9. Amarenco, P., Bogousslavsky, J., Callahan, A., 3rd, Goldstein, L. B., Hennerici, M., Rudolph, A. E., Sillesen, H., Simunovic, L., Szarek, M., Welch, K. M., Zivin, J. A., Stroke Prevention by aggressive reduction in cholesterol levels, I. (2006). High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*, 355, 549-59.
 10. Batra, S., Lin, D., Recinos, P. F., Zhang, J. & Rigamonti, D. (2009). Cavernous malformations: natural history, diagnosis and treatment. *Nat Rev Neurol*, 5, 659-70.
 11. Bergametti, F., Denier, C., Labauge, P., Arnoult, M., Boetto, S., Clanet, M., Coubes, P., Echenne, B., Ibrahim, R., Irthum, B., Jacquet, G., Lonjon, O., Moreau, J. J., Neau, J. P., Parker, F., Tremoulet, M., Tournier-Lasserre, E., Societe Francaise DE, N. (2005). Mutations within the programmed cell death 10 gene cause cerebral cavernous malformations. *Am J Hum Genet*, 76, 42-51.
 12. Bernotas, G., Rastenyte, D., Deltuva, V., Matukevicius, A., Jaskeviciene, V., and Tamasauskas, A. (2009). Cavernous angiomas: an uncontrolled clinical study of 87 surgically treated patients. *Medicina (Kaunas)* 45, 21-28.
 13. Bertalanffy, H., Benes, L., Miyazawa, T., Alberti, O., Siegel, A. M., Sure, U. (2002). Cerebral cavernomas in the adult. Review of the literature and analysis of 72 surgically treated patients. *Neurosurg Rev*, 25, 1-53.
 14. Bertalanffy, H., Kuhn, G., Scheremet, R., and Seeger, W. (1992). Indications for surgery and prognosis in patients with cerebral cavernous angiomas. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 32, 659-666. 10.2176/nmc.32.659.
 15. Bilginer, B., Narin, F., Hanalioglu, S., Oguz, K. K., Soylemezoglu, F. & Akalan, N. (2014). Cavernous malformations of the central nervous system (CNS) in children: clinico-radiological features and management outcomes of 36 cases. *Childs Nerv Syst*, 30, 1355-66.
 16. Bradley, W. G., JR. (1993). MR appearance of hemorrhage in the brain. *Radiology*, 189, 15-26.

17. Bruneau, M., Bijlenga, P., Reverdin, A., Rilliet, B., Regli, L., Villemure, J.G., Porchet, F., and de Tribolet, N. (2006). Early surgery for brainstem cavernomas. *Acta Neurochir (Wien)* 148, 405-414.
18. Campbell, P. G., Jabbour, P., Yadla, S., Awad, I. A. (2010). Emerging clinical imaging techniques for cerebral cavernous malformations: a systematic review. *Neurosurg Focus*, 29, E6.
19. Cantu, C., Murillo-Bonilla, L., Arauz, A., Higuera, J., Padilla, J., Barinagarrementeria, F. (2005). Predictive factors for intracerebral hemorrhage in patients with cavernous angiomas. *Neurol Res*, 27, 314-8.
20. Cappabianca, P., Alifieri, A., Maiuri, F., Mariniello, G., Cirillo, S., de Divitiis, E. (1997). Supratentorial cavernous malformations and epilepsy: seizure outcome after lesionectomy on a series of 35 patients. *Clin Neurol Neurosurg*, 99, 179-83.
21. Casazza, M., Broggi, G., Franzini, A., Avanzini, G., Spreafico, R., Bracchi, M., Valentini, M. C. (1996). Supratentorial cavernous angiomas and epileptic seizures: preoperative course and postoperative outcome. *Neurosurgery*, 39, 26-32; discussion 32-4.
22. Chaker, L., Bianco, A. C., Jonklaas, J., Peeters, R.P. (2017). Hypothyroidism. *Lancet* 2017 Sep 23;390(10101):1550-1562. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30703-1.Epub 2017 Mar 20
23. Chen, B., Hertel, A., Saban, D., Rauscher, S., Radbruch, A., Schmidt, B., Zhu, Y., Jabbarli, R., Wrede, K. H., Kleinschnitz, C., Sure, U., Dammann, P. (2020). Hemorrhage from cerebral cavernous malformations: The role of associated developmental venous anomalies. *Neurology*, 95, e89-e96.
24. Chim, H., Aarmijo, B. S., Miller, E., Gliniak, C., Serret, M. A., Gosain, A. K. (2012). Propranolol induces regression of hemangioma cells through HIF-1alpha-mediated inhibition of VEGF-A. *Ann Surg*, 256, 146-56.
25. Choquet, H., Pawlikowska, L., Nelson, J., McCulloch, C. E., Akers, A., Baca, B., Khan, Y., Hart, B., Morrison, L., Kim, H., Brain vascular malformation consortium, S. (2014). Polymorphisms in inflammatory and immune response genes associated with cerebral cavernous malformation type 1 severity. *Cerebrovasc Dis*, 38, 433-40.

26. Churchward, M. A., Todd, K. G. (2014). Statin treatment affects cytokine release and phagocytic activity in primary cultured microglia through two separable mechanisms. *Mol Brain*, 7, 85.
27. Clatterbuck, R. E., Moriarity, J. L., Elmaci, I., Lee, R. R., Breiter, S. N., Rigamonti, D. (2000). Dynamic nature of cavernous malformations: a prospective magnetic resonance imaging study with volumetric analysis. *J Neurosurg*, 93, 981-6.
28. Cohen, D. S., Zubay, G. P., Goodman, R. R. (1995). Seizure outcome after lesionectomy for cavernous malformations. *J Neurosurg*, 83, 237-42.
29. Collins, R., Armitage, J., Parish, S., Sleight, P., Peto, R., Heart Protection Study Collaborative, G. (2004). Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet*, 363, 757-67.
30. Cutsforth-Gregory, J. K., Lanzino, G., Link, M. J., Brown, R. D., JR., Flemming, K. D. (2015). Characterization of radiation-induced cavernous malformations and comparison with a nonradiation cavernous malformation cohort. *J Neurosurg*, 122, 1214-22.
31. Czap, A., Shoup, J. P., Winkler, J., Staff, I., Fortunato, G., Malchoff, C., Mccullough, L. D., Sansing, L. H. (2013). Intracerebral hemorrhage with hypothyroidism. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 22, e602-9.
32. Dai, Y., Hou, F., Buckmiller, L., Fan, C. Y., Saad, A., Suen, J., Richter, G. T. (2012). Decreased eNOS protein expression in involuting and propranolol-treated hemangiomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 138, 177-82.
33. Dammann, P., Barth, M., Zhu, Y., Maderwald, S., Schlamann, M., Ladd, M. E., Sure, U. (2010). Susceptibility weighted magnetic resonance imaging of cerebral cavernous malformations: prospects, drawbacks, and first experience at ultra-high field strength (7-Tesla) magnetic resonance imaging. *Neurosurg Focus*, 29, E5.
34. Dargaud, Y., Scoazec, J.Y., Wielders, S.J., Trzeciak, C., Hackeng, T.M., Negrier, C., Hemker, H.C., Lindhout, T., and Castoldi, E. (2015). Characterization of an autosomal dominant bleeding disorder caused by a thrombomodulin mutation. *Blood* 125, 1497-1501.

35. De Souza, J. M., Domingues, R. C., Cruz, L. C., JR., Domingues, F. S., Iasbeck, T., Gasparetto, E. L. (2008). Susceptibility-weighted imaging for the evaluation of patients with familial cerebral cavernous malformations: a comparison with t2-weighted fast spin-echo and gradient-echo sequences. *AJNR Am J Neuroradiol*, 29, 154-8.
36. Del Curling, O., Jr., Kelly, D.L., Jr., Elster, A.D., and Craven, T.E. (1991). An analysis of the natural history of cavernous angiomas. *J Neurosurg* 75, 702-708.
37. Denier, C., Goutagny, S., Labauge, P., Krivosic, V., Arnoult, M., Cousin, A., Benabid, A. L., Comoy, J., Frerebeau, P., Gilbert, B., Houtteville, J. P., Jan, M., Lapierre, F., Loiseau, H., Menei, P., Mercier, P., Moreau, J. J., Nivelon-Chevallier, A., Parker, F., Redondo, A. M., Scarabin, J. M., Tremoulet, M., Zerah, M., Maciazek, J., Tournier-Lasserre, E., Societe francaise De, N. (2004). Mutations within the MGC4607 gene cause cerebral cavernous malformations. *Am J Hum Genet*, 74, 326-37.
38. Denier, C., Labauge, P., Bergametti, F., Marchelli, F., Riant, F., Arnoult, M., Maciazek, J., Vicaut, E., Brunereau, L., Tournier-Lasserre, E., Societe francaise De, N. (2006). Genotype-phenotype correlations in cerebral cavernous malformations patients. *Ann Neurol*, 60, 550-6.
39. Dowlathshahi, D., Demchuk, A. M., Fang, J., Kapral, M. K., Sharma, M., Smith, E. E. and Registry of the Canadian Stroke, N. (2012). Association of statins and statin discontinuation with poor outcome and survival after intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 43, 1518-23.
40. Eddleman, C., Hunt Batjer, H., Awad, I. (2011). Cerebral Cavernous Malformations and Venous Anomalies: Diagnosis, Natural History and Clinical Management, in Mohr JP (ed): *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management: Elsevier*, Vol. 5 pp 1388-1397.
41. Ene, C., Kaul, A., Kim, L. (2017). Natural history of cerebral cavernous malformations. *Handb Clin Neurol*, 143, 227-232.
42. Fauth, C., Rostasy, K., Rath, M., Gizewski, E., Lederer, A. G., Sure, U., Zschocke, J., Felbor, U. (2015). Highly variable intrafamilial manifestations of a CCM3 mutation ranging from acute childhood cerebral haemorrhage to late-onset meningiomas. *Clin Neurol Neurosurg*, 128, 41-3.

43. Felbor, U., Sure, U., Grimm, T., Bertalanffy, H. (2006). Genetics of cerebral cavernous angioma. *Zentralbl Neurochir*, 67, 110-6.
44. Ferroli, P., Casazza, M., Marras, C., Mendola, C., Franzini, A., Broggi, G. (2006). Cerebral cavernomas and seizures: a retrospective study on 163 patients who underwent pure lesionectomy. *Neurol Sci*, 26, 390-4.
45. Flemming, K. D., Lanzino, G. (2020). Cerebral Cavernous Malformation: What a Practicing Clinician Should Know. *Mayo Clin Proc*, 95, 2005-2020.
46. Flint, A. C., Conell, C., Rao, V. A., Klingman, J. G., Sidney, S., Johnston, S. C., Hemphill, J. C., Kamel, H., Davis, S. M., Donnan, G. A. (2014). Effect of statin use during hospitalization for intracerebral hemorrhage on mortality and discharge disposition. *JAMA Neurol*, 71, 1364-71.
47. Georgakis, M. K., Gill, D., Webb, A. J. S., Evangelou, E., Elliott, P., Sudlow, C. L. M., Deghan, A., Malik, R., Tzoulaki, I., Dichgans, M. (2020). Genetically determined blood pressure, antihypertensive drug classes, and risk of stroke subtypes. *Neurology*, 95, e353-e361.
48. Gianfrancesco, F., Cannella, M., Martino, T., Maglione, V., Esposito, T., Innocenzi, G., Vitale, E., Liquori, C. L., Marchuk, D. A., Squitieri, F. (2007). Highly variable penetrance in subjects affected with cavernous cerebral angiomas (CCM) carrying novel CCM1 and CCM2 mutations. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 144B, 691-5.
49. Giombini, S., Morello, G. (1978). Cavernous angiomas of the brain. Account of fourteen personal cases and review of the literature. *Acta Neurochir (Wien)*, 40, 61-82.
50. Girard, R., Zeineddine, H. A., Fam, M. D., Mayampurath, A., Cao, Y., Shi, C., Shenkar, R., Polster, S. P., Jesselson, M., Duggan, R., Mikati, A. G., Christoforidis, G., Andrade, J., Whitehead, K. J., Li, D. Y., Awad, I. A. (2018). Plasma Biomarkers of Inflammation Reflect Seizures and Hemorrhagic Activity of Cerebral Cavernous Malformations. *Transl Stroke Res*, 9, 34-43.
51. Goldberg, J., Jaeggi, C., Schoeni, D., Mordasini, P., Raabe, A., Bervini, D. (2018). Bleeding risk of cerebral cavernous malformations in patients on beta-blocker medication: a cohort study. *J Neurosurg*, 1-6.

-
52. Gomez-Paz, S., Salem, M.M., Maragkos, G.A., Ascanio, L.C., Enriquez-Marulanda, A., Lee, M., Kicielinski, K.P., Moore, J.M., Thomas, A.J., and Ogilvy, C.S. (2020). Role of aspirin and statin therapy in patients with cerebral cavernous malformations. *J Clin Neurosci* 78, 246-251. 10.
 53. Grant, P. E., Knake, S. (2005). Magnetic resonance imaging techniques in the evaluation for epilepsy surgery. In Wyllie E, Gupta A, Lachhwani DL (Eds) *The treatment of epilepsy: principles und practice*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, pp. 1009-1022.
 54. Griffin, J.H., Zlokovic, B.V., and Mosnier, L.O. (2015). Activated protein C: biased for translation. *Blood* 125, 2898-2907.
 55. Grippaudo, F. R., Piane, M., Amoroso, M., Longo, B., Penco, S., Chessa, L., Giubettini, M., Santanelli, F. (2013). Cutaneous venous malformations related to KRIT1 mutation: case report and literature review. *J Mol Neurosci*, 51, 442-5.
 56. Gross, B. A., Batjer, H. H., Awad, I. A., Bendok, B. R. (2009). Cavernous malformations of the basal ganglia and thalamus. *Neurosurgery*, 65, 7-18; discussion 18-9.
 57. Gross, B. A., Du, R. (2017). Hemorrhage from cerebral cavernous malformations: a systematic pooled analysis. *J Neurosurg*, 126, 1079-1087.
 58. Hackam, D. G., Woodward, M., Newby, L. K., Bhatt, D. L., Shao, M., Smith, E. E., Donner, A., Mamdani, M., Douketis, J. D., Arima, H., Chalmers, J., Macmahon, S., Tirschwell, D. L., Psaty, B. M., Bunshnell, C. D., Aguilar, M. I., Capampangan, D. J., Werring, D. J., De Rango, P., Viswanathan, A., Danchin, N., Cheng, C. L., Yang, Y. H., Verdel, B. M., Lai, M. S., Kennedy, J., Uchiyama, S., Yamaguchi, T., Ikeda, Y., Mrkobrada, M. (2011). Statins and intracerebral hemorrhage: collaborative systematic review and meta-analysis. *Circulation*, 124, 2233-42.
 59. Hammen, T., Romstock, J., Dorfler, A., Kerling, F., Buchfelder, M., Stefan, H. (2007). Prediction of postoperative outcome with special respect to removal of hemosiderin fringe: a study in patients with cavernous haemangiomas associated with symptomatic epilepsy. *Seizure*, 16, 248-53.

-
60. Hasan, D.M., Chalouhi, N., Jabbour, P., Dumont, A.S., Kung, D.K., Magnotta, V.A., Young, W.L., Hashimoto, T., Richard Winn, H., and Heistad, D. (2013). Evidence that acetylsalicylic acid attenuates inflammation in the walls of human cerebral aneurysms: preliminary results. *J Am Heart Assoc* 2, e000019.
 61. Hechst, B. (1932). Über einen Fall von Haemangioma cavernosum im Sehhügel und Mittelhirn. Nebst Beitrag zur Lokalisationsfrage der katatonen Bewegungsstörungen. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* 142, 590.
 62. Hong, T., Xiao, X., Ren, J., Cui, B., Zong, Y., Zou, J., Kou, Z., Jiang, N., Meng, G., Zeng, G., Shan, Y., Wu, H., Chen, Z., Liang, J., Xiao, X., Tang, J., Wei, Y., Ye, M., Sun, L., Li, G., Hu, P., Hui, R., Zhang, H., Wang, Y. (2021). Somatic MAP3K3 and PIK3CA mutations in sporadic cerebral and spinal cord cavernous malformations. *Brain*, 144, 2648-2658.
 63. Horne, M. A., Flemming, K. D., Su, I. C., Stapf, C., Jeon, J. P., Li, D., Maxwell, S. S., White, P., Christianson, T. J., Agid, R., Cho, W. S., Oh, C. W., Wu, Z., Zhang, J. T., Kim, J. E., Ter Brugge, K., Willinsky, R., Brown, R. D., JR., Murray, G. D., Al-Shahi Salman, R. & Cerebral Cavernous Malformations Individual Patient Data Meta-Analysis, C. (2016). Clinical course of untreated cerebral cavernous malformations: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Neurol*, 15, 166-173.
 64. Hudson, J.S., Marincovich, A.J., Roa, J.A., Zanaty, M., Samaniego, E.A., and Hasan, D.M. (2019). Aspirin and Intracranial Aneurysms. *Stroke* 50, 2591-2596.
 65. Ichiki, T. (2010). Thyroid hormone and atherosclerosis. *Vascul Pharmacol*, 52, 151-6.
 66. Indraswari, F., Wang, H., Lei, B., James, M. L., Kernagis, D., Warner, D. S., Dawson, H. N. & Laskowitz, D. T. (2012). Statins improve outcome in murine models of intracranial hemorrhage and traumatic brain injury: a translational approach. *J Neurotrauma*, 29, 1388-400.
 67. Jeon, J. S., Kim, J. E., Chung, Y. S., Oh, S., Ahn, J. H., Cho, W. S., Son, Y. J., Bang, J. S., Kang, H. S., Sohn, C. H., Oh, C. W. (2014). A risk factor analysis of prospective symptomatic haemorrhage in adult patients with cerebral cavernous malformation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 85, 1366-70.

-
68. Josephson, C. B., Leach, J. P., Duncan, R., Roberts, R. C., Counsell, C. E., Al-Shahi Salman, R., Scottish Audit of intracranial vascular malformations steering, C. and Collaborators (2011). Seizure risk from cavernous or arteriovenous malformations: prospective population-based study. *Neurology*, 76, 1548-54.
 69. Karlsson, B., Kihlstorm, L., Lindquist, C., Ericson, K., Steiner, L. (1998). Radiosurgery for cavernous malformations. *J Neurosurg*, 88, 293-7.
 70. Keep, R. F., Xiang, J., Ennis, S. R., Andjelkovic, A., Hua, Y., Xi, G., Hoff, J. T. (2008). Blood-brain barrier function in intracerebral hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl*, 105, 73-7.
 71. Kim, D. S., Park, Y. G., Choi, J. U., Chung, S. S., Lee, K. C. (1997). An analysis of the natural history of cavernous malformations. *Surg Neurol*, 48, 9-17; discussion 17-8.
 72. Kivelev, J., Niemela, M., Blomstedt, G., Roivainen, R., Lehecka, M., Hernesniemi, J. (2011). Microsurgical treatment of temporal lobe cavernomas. *Acta Neurochir (Wien)*, 153, 261-70.
 73. Koike, T., Yanagimachi, N., Ishiguro, S., H., Yabe, H., Yabe, M., Morimoto, T., Shimizu, T., Takakura, H. & Kato, S. (2012). High incidence of radiation-induced cavernous hemangioma in long-term survivors who underwent hematopoietic stem cell transplantation with radiation therapy during childhood or adolescence. *Biol Blood Marrow Transplant*, 18, 1090-8.
 74. Kondziolka, D., Lunsford, L. D., Coffey, R. J., Bissonette, D. J. & Flickinger, J. C. (1990). Stereotactic radiosurgery of angiographically occult vascular malformations: indications and preliminary experience. *Neurosurgery*, 27, 892-900.
 75. Koskimaki, J., Zhang, D., Carrion-Penagos, J., Girard, R., Piedad, K., Polster, S. P., Lyne, S., Stadnik, A., Awad, I. A. (2020). Symptomatic Brain Hemorrhages from Cavernous Angioma After Botulinum Toxin Injections, a Role of TLR/MEKK3 Mechanism? Case Report and Review of the Literature. *World Neurosurg*, 136, 7-11.

76. Kucharczyk, W., Lemme-Pleghos, L., Uske, A., Brant-Zawaduki, M., Dooms, G., Norman, D. (1985). Intracranial vascular malformations: MR and CT imaging. *Radiology*, 156, 383-9.
77. Labauge, P., Brunereau, L., Laberge, S., Houtteville, J. P. (2001). Prospective follow-up of 33 asymptomatic patients with familial cerebral cavernous malformations. *Neurology*, 57, 1825-8.
78. Laberge-Le Couteulx, S., Jung, H. H., Labauge, P., Houtteville, J. P., Lescoat, C., Cecillon, M., Marechal, E., Joutel, A., Bach, J. F., Tournier-Lasserre, E. (1999). Truncating mutations in CCM1, encoding KRIT1, cause hereditary cavernous angiomas. *Nat Genet*, 23, 189-93.
79. Lamy, S., Lachambrea, M. P., Lord-Dufour, S., Beliveau, R. (2010). Propranolol suppresses angiogenesis in vitro: inhibition of proliferation, migration, and differentiation of endothelial cells. *Vascul Pharmacol*, 53, 200-8.
80. Lanas, A., Garcia-Rodriguez, L. A., Arroyo, M. T., Gomollon, F., Feu, F., Gonzalez-Perez, A., Zapata, E., Bastida, G., Rodrigo, L., Santolaria, S., Güell, M., de Argila, C. M., Quinetero, E., Borda, F., Piqué, J. M. (2006). Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 55, 1731-1738. 1
81. Li, D. Y., Whitehead, K. J. (2010). Evaluating strategies for the treatment of cerebral cavernous malformations. *Stroke*, 41, S92-4.
82. Li, W., Shenkar, R., Detter, M. R., Moore, T., Benavides, C., Lightle, R., Girard, R., Hobson, N., Cao, Y., Li, Y., Griffin, E., Gallione, C., Zabramski, J. M., Ginsberg, M. H., Marchuk, D. A., Awad, I. A. (2021). Propranolol inhibits cavernous vascular malformations by beta1 adrenergic receptor antagonism in animal models. *J Clin Invest*, 131.
83. Liquori, C. L., Berg, M. J., Siegel, A. M., Huang, E., Zawistowski, J. S., Stoffer, T., Verlaan, D., Balogun, F., Hughes, L., Leedom, T. P., Plummer, N. W., Cannella, M., Maglione, V., Squitieri, F., Johnson, E. W., Rouleau, G. A., Ptacek, L., Marchuk, D. A. (2003). Mutations in a gene encoding a novel protein containing a phosphotyrosine-binding domain cause type 2 cerebral cavernous malformations. *Am J Hum Genet*, 73, 1459-64.

-
84. Lobato, R. D., Rivas, J. J., Gomez, P. A., Cabrera, A., Sarabia, R., Lamas, E. (1992). Comparison of the clinical presentation of symptomatic arteriovenous malformations (angiographically visualized) and occult vascular malformations. *Neurosurgery*, 31, 391-6; discussion 396-7.
 85. Lopez-Ramirez, M. A., Fischer, R., Torres-Badillo, C. C., Davies, H. A., Logan, K., Pfizenmaier, K., Male, D. K., Sharrack, B., Romero, I. A. (2012). Role of caspases in cytokine-induced barrier breakdown in human brain endothelial cells. *J Immunol*, 189, 3130-9.
 86. Lopez-Ramirez, M. A., Fonseca, G., Zeineddine, H. A., Girard, R., Moore T., Pham, A., Cao, Y., Shenkar, R., De Kreuk, B. J., LagarrigueA, F., La Wler, J., Glass, C. K., Awad, I. A., Ginsberg, M. H. (2017). Thrombospondin1 (TSP1) replacement prevents cerebral cavernous malformations. *J Exp Med*, 214, 3331-3346.
 87. Lopez-Ramirez, M. A., Pham, A., Girard, R., Wyseure, T., Hale, P., Yamashita, A., Koskimaki, J., Polster, S., Saadat, L., Romero, I. A., Esmon, C. T., Lagarrigue F., Awad, I. A., Mosnier, L. O., Ginsberg, M. H. (2019). Cerebral cavernous malformations form an anticoagulant vascular domain in humans and mice. *Blood*, 133, 193-204.
 88. Lunsford, L. D., Khan, A. A., Niranjana, A., Kano, H., Flickinger, J. C., Kondziolka, D. (2010). Stereotactic radiosurgery for symptomatic solitary cerebral cavernous malformations considered high risk for resection. *J Neurosurg*, 113, 23-9.
 89. Lyne, S. B., Girard, R., Koskimaki, J., Zeineddine, H. A., Zhang, D., Cao, Y., Li, Y., Stadnik, A., Moore, T., Lightle, R., Shi, C., Shenkar R., Carrion-Penagos, J., Polster, S. P., Romanos, S., Akers, A., Lopez-Ramirez, M., Whiteheas, K. J., Kahn, M. L., Ginsberg, M. H., Marchuk, D. A., Awad, I. A. (2019). Biomarkers of cavernous angioma with symptomatic hemorrhage. *JCI Insight*, 4.
 90. Maddaluno, L., Rudini, N., Cuttano, R., Bravi, L., Giampietro, C., Corada, M., Ferrarini, L., Orsenigo, F., Papa, E., Boulday, G., Tournier-Lasserre, E., Chapon, F., Richichi, C., Retta, S. F., Lampugnani, M. G., Dejana, E. (2013). EndMT contributes to the onset and progression of cerebral cavernous malformations. *Nature*, 498, 492-6.

91. Maraire, J. N., Awad, I. A. (1995). Intracranial cavernous malformations: lesion behavior and management strategies. *Neurosurgery*, 37, 591-605.
92. Mazza, C., Scienza, R., Beltramello, A., Da Pian, R. (1991). Cerebral cavernous malformations (cavernomas) in the pediatric age-group. *Childs Nerv Syst*, 7, 139-46.
93. McDonald, D. A., Shi, C., Shenkar, R., Gallione, C. J., Akers, A. L., Lli, S., De Castro, N., Berg, M. J., Corcoran, D. L., Awad, I. A., Marchuk, D. A. (2014). Lesions from patients with sporadic cerebral cavernous malformations harbor somatic mutations in the CCM genes: evidence for a common biochemical pathway for CCM pathogenesis. *Hum Mol Genet*, 23, 4357-70.
94. McDonald, D. A., Shi, C., Shenkar, R., Stockton, R. A., Liu, F., Ginsberg, M. H., Marchuk, D. A., Awad, I. A. (2012). Fasudil decreases lesion burden in a murine model of cerebral cavernous malformation disease. *Stroke*, 43, 571-4.
95. McKinney, J. S., Kostis, W. J. (2012). Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke*, 43, 2149-56.
96. Menzler, K., Chen, X., Thiel, P., Iwinska-Zelder, J., Miller, D., Reuss, A., Hamer, H. M., Reis, J., Pagenstecher, A., Knake, S., Bertalanffy, H., Rosenow, F., Sure, U. (2010). Epileptogenicity of cavernomas depends on (archi-) cortical localization. *Neurosurgery*, 67, 918-24.
97. Mohan Rao, L. V., Esmon, C. T., Pendurthi, U. R. (2014). Endothelial cell protein C receptor: a multiliganded and multifunctional receptor. *Blood*, 124, 1553-62.
98. Monaco E. A., Khan, A. A., Niranjan, A., Kano, H., Grandhi., R., Kondziolka, D., Flickinger, J. C., Lunsford, L. D. (2010). Stereotactic radiosurgery for the treatment of symptomatic brainstem cavernous malformations. *Neurosurg Focus*, 29, E11.
99. Mondejar, R., Solano, F., Rubio, R., Delgado, M., Perez-Sempere, A., Gonzalez-Meneses, A., Vendrell, T., Izquierdo, G., Martinez-Mir, A., Lucas, M. (2014). Mutation prevalence of cerebral cavernous malformation genes in Spanish patients. *PLoS One*, 9, e86286.

100. Moran, N. F., Fish, D. R., Kitchen, N., Shorvon, S., Kendall, B. E., Stevens, J. M. (1999). Supratentorial cavernous haemangiomas and epilepsy: a review of the literature and case series. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 66, 561-8.
101. Moriarity, J. L., Wetzel, M., Clatterbuck, R. E., Javedan, S., Sheppard, J. M., Hoenig-Rigamonti, K., Crone, N. E., Breiter, S. N., Lee, R. R., Rigamonti, D. (1999). The natural history of cavernous malformations: a prospective study of 68 patients. *Neurosurgery*, 44, 1166-71; discussion 1172-3.
102. Morris, Z., Whiteley, W. N., Longstreth, W. T., JR., Weber, F., Lee, Y. C., Tsushima, Y., Alphas, H., Ladd, S. C., Warlow, C., Wardlaw, J. M., Al-Shahi Salman, R. (2009). Incidental findings on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 339, b3016.
103. Musunuru, K., Hillard, V. H., Murali, R. (2003). Widespread central nervous system cavernous malformations associated with cafe-au-lait skin lesions. Case report. *J Neurosurg*, 99, 412-5.
104. New, P. F., Ojemann, R. G., Davis, K. R., Rosen, B. R., Heros, R., Kjellberg, R. N., Adams, R. D., Richardson, E. P. (1986). MR and CT of occult vascular malformations of the brain. *AJR Am J Roentgenol*, 147, 985-93.
105. Nobili, A., Pasina, L., Tettamanti, M., Lucca, U., Riva, E., Marzona, I., Monesi, L., Cucchiani, R., Bortolotti, A., Fortino, I., Merlino, L., Walter Locatelli, G., Giuliani, G. (2009). Potentially severe drug interactions in elderly outpatients: results of an observational study of an administrative prescription database. *J Clin Pharm Ther* 34, 377-386. 10.1111/j.1365-2710.2009.01021.x.
106. Novelli, P. M., Reigel, D. H., Langham Gleason, P., Yunis, E. (1997). Multiple cavernous angiomas after high-dose whole-brain radiation therapy. *Pediatr Neurosurg*, 26, 322-5.
107. Oehl, B., Altenmuller, D. M., Schulze-Bonhage, A. (2009). [Presurgical video EEG monitoring of lesional epilepsy patients]. *Nervenarzt*, 80, 464-7.
108. Otten, P., Pizzolato, G. P., Rilliet, B., Berney, J. (1989). [131 cases of cavernous angioma (cavernomas) of the CNS, discovered by retrospective analysis of 24,535 autopsies]. *Neurochirurgie*, 35, 82-3, 128-31.
109. Pan, Y. S., Jing, J., Wang, Y. L., Zhao, X. Q., Song, O. B., Wang, W. J., Wang, D., Liu, G. F., Liu, L. P., Wang, C. X., Wang, Y. J., Investigators, C. (2014).

- Use of statin during hospitalization improves the outcome after intracerebral hemorrhage. *CNS Neurosci Ther*, 20, 548-55.
110. Pasqualin, A., Meneghelli, P., Giammarusti, A., Turazzi, S. (2014). Results of surgery for cavernomas in critical supratentorial areas. *Acta Neurochir Suppl*, 119, 117-23.
 111. Piepgras, D. G., Sundt, T. M., JR., Ragoowansi, A. T., Stevens, L. (1993). Seizure outcome in patients with surgically treated cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg*, 78, 5-11.
 112. Polster, S. P., Sharma, A., Tanes, C., Tang, A. T., Mericko, P., Cao, Y., Carrion-Penagos, J., Girard, R., Koskimaki, J., Zhang, D., Stadnik, A., Romanos, S. G., Lyne, S. B., Shenkar, R., Yan, K., Lee, C., Akers, A., Morrison, L., Robinson, M., Zafar, A., Bittinger, K., Kim, H., Gilbert, J. A., Kahn, M. L., Shen, L., Awad, I. A. (2020). Permissive microbiome characterizes human subjects with a neurovascular disease cavernous angioma. *Nat Commun*, 11, 2659.
 113. Poorthius, M., Samarasekera, N., Kontoh, K., Stuart, I., Cope, B., Kitchen, N., Al-Shahi Salman, R. (2013). Comparative studies of the diagnosis and treatment of cerebral cavernous malformations in adults: systematic review. *Acta Neurochir (Wien)*, 155, 643-9.
 114. Porter, P. J., Willinsky, R. A., Harper, W., Wallace, M. C. (1997). Cerebral cavernous malformations: natural history and prognosis after clinical deterioration with or without hemorrhage. *J Neurosurg*, 87, 190-7.
 115. Pozzati, E., Acciarri, N., Tognetti, F., Marliani, F., Giangaspero, F. (1996). Growth, subsequent bleeding, and de novo appearance of cerebral cavernous angiomas. *Neurosurgery*, 38, 662-9; discussion 669-70.
 116. Qureshi, A. I., Suri, F. K., Nasar, A., Kirmani, J. F., Divani, A. A., Giles, W. H. (2006). Free thyroxine index and risk of stroke: results from the National Health and Nutrition Examination Survey Follow-up Study. *Med Sci Monit*, 12, CR501-506.
 117. Rapacki, T. F., Brantley, M. J., Furlow, T. W., JR., Geyer, C. A., Toro, V. E., George, E. D. (1990). Heterogeneity of cerebral cavernous hemangiomas diagnosed by MR imaging. *J Comput Assist Tomogr*, 14, 18-25.

118. Ren, A. A., Snellings, D. A., Su, Y. S., Hong, C. C., Castro, M., Tang, A. T., Dettler, M. R., Hobson, N., Girard, R., Romanos, S., Lightle, R., Moore, T., Shenkar, R., Benavides, C., Beaman, M. M., Muller-Fielitz, H., Chen, M., Mericko, P., Yang, J., Sung, D. C., Lawton, M. T., Ruppert, J. M., Schwaninger, M., Korbelin, J., Potente, M., Awad, I. A., Marchuk, D. A., Kahn, M. L. (2021). PIK3CA and CCM mutations fuel cavernomas through a cancer-like mechanism. *Nature*, 594, 271-276.
119. Riant, F., Bergametti, F., Ayrygnac, X., Boulday, G. & Tournier-Lasserre, E. (2010). Recent insights into cerebral cavernous malformations: the molecular genetics of CCM. *FEBS J*, 277, 1070-5.
120. Rigamonti, D., Drayer, B. P., Johnson, P. C., Hadley, M. N., Zabramski, J., Spetzler, R. F. (1987). The MRI appearance of cavernous malformations (angiomas). *J Neurosurg*, 67, 518-24.
121. Rigamonti, D., Hadley, M. N., Drayer, B. P., Johnson, P. C., Hoenig-Rigamonti, K., Knight, J. T., Spetzler, R. F. (1988). Cerebral cavernous malformations. Incidence and familial occurrence. *N Engl J Med*, 319, 343-7.
122. Robinson, J.R., Awad, I.A., and Little, J.R. (1991). Natural history of the cavernous angioma. *J Neurosurg* 75, 709-714.
123. Robinson, J. R., JR., Awad, I. A., Magdinec, M., Paranandi, L. (1993a). Factors predisposing to clinical disability in patients with cavernous malformations of the brain. *Neurosurgery*, 32, 730-5; discussion 735-6.
124. Robinson, J. R., JR., Awad, I. A., Masaryk, T. J., Estes, M. L. (1993b). Pathological heterogeneity of angiographically occult vascular malformations of the brain. *Neurosurgery*, 33, 547-54; discussion 554-5.
125. Rosenow, F., Alonso-Vanegas, M. A., Baumgartner, C., Blumcke, I., Carreno, M., Gizewski, E. R., Hamer, H. M., Knake, S., Kahane, P., Luders, H. O., Mathern, G. W., Menzler, K., Miller, J., Otsuki, T., Ozkara, C., Pitkanen, A., Roper, S. N., Sakamoto, A. C., Sure, U., Walker, M. C., Steinhoff, B. J., Surgical Task Force, C.O.T.S.O.T.I. (2013). Cavernoma-related epilepsy: review and recommendations for management--report of the Surgical Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, 54, 2025-35.

126. Sager, O., Beyzadeoglu, M., Dincoglan, F., Uysal, B., Gamisz, H., Demiral, S., Oysul, K., Dirican, B., Sirin, S. (2014). Evaluation of linear accelerator (LINAC)-based stereotactic radiosurgery (SRS) for cerebral cavernous malformations: a 15-year single-center experience. *Ann Saudi Med*, 34, 54-8.
127. Sahoo, T., Johnson, E. W., Thomas, J. W., Kuehl, P. M., Jones, T. L., Dokken, C. G., Touchman, J. W., Gallione, C. J., Lee-Lin, S. Q., Kosofsky, B., Kurth, J. H., Louis, D. N., Mettler, G., Morrison, L., Gil_Nagel, A., Rich, S. S., Zabramski, J. M., Boguski, M. S., Green, E. D., Marchuk, D. A. (1999). Mutations in the gene encoding KRIT1, a Krev-1/rap1a binding protein, cause cerebral cavernous malformations (CCM1). *Hum Mol Genet*, 8, 2325-33.
128. Sandalcioglu, I. E., Wanke, I., Zappala, V., Forsting, M., Sure, U. (2011). The management of arteriovenous malformations. *J Neurosurg Sci*, 55, 57-69.
129. Santos, A. N., Rauschenbach, L., Darkwah Oppong, M., Gembruch, O., Saban, D., Chen, B., Hertel, A., Schmidt, B., Li, Y., Ozkan, N., Jabbarli R., Wrede, K., Sure, U., Dammann, P. (2021). Natural course of untreated spinal cord cavernous malformations: a follow-up study within the initial 5 years after diagnosis. *J Neurosurg Spine*, 1-5.
130. Schneble, H. M., Soumare, A., Herve, D., Bresson, D., Guichard, J. P., Riant, F., Tornier-Lasserve, E., Tzourio, C., Chabriat, H., Stapf, C. (2012). Antithrombotic therapy and bleeding risk in a prospective cohort study of patients with cerebral cavernous malformations. *Stroke*, 43, 3196-9.
131. Schneider, B. F., Eberhard, D. A., Steiner, L. E. (1997). Histopathology of arteriovenous malformations after gamma knife radiosurgery. *J Neurosurg*, 87, 352-7.
132. Scott, R. M., Barnes, P., Kupsky, W., Adelman, L. S. (1992). Cavernous angiomas of the central nervous system in children. *J Neurosurg*, 76, 38-46.
133. Shenkar, R., Shi, C., Rebeiz, T., Stockton, R. A., McDonald, D. A., Mikati, A. G., Zhang, L., Austin, C., Akers, A. L., Gallione, C. J., Rorrer, A., Gunel, M., Min, W., DE Souza, J. M., Lee, C., Marchuk, D. A., Awad, I. A. (2015). Exceptional aggressiveness of cerebral cavernous malformation disease associated with PDCD10 mutations. *Genet Med*, 17, 188-196.

134. Shin, S. S., Marsh, E. B., Ali, H., Nyquist, P. A., Hanley, D. F., Ziai, W. C. (2020). Comparison of Traumatic Intracranial Hemorrhage Expansion and Outcomes Among Patients on Direct Oral Anticoagulants Versus Vitamin k Antagonists. *Neurocrit Care*, 32, 407-418.
135. Shoup, J. P., Winkler, J., Czap, A., Staff, I., Fortunato, G., McCullough, L. D., Sansing, L. H. (2014). beta-Blockers associated with no class-specific survival benefit in acute intracerebral hemorrhage. *J Neurol Sci*, 336, 127-31.
136. Sigal, R., Krief, O., Houtteville, J. P., Halimi, P., Doyon, D., Pariente, D. (1990). Occult cerebrovascular malformations: follow-up with MR imaging. *Radiology*, 176, 815-9.
137. Simard, J.M., Garcia-Bengochea, F., Ballinger, W.E., Jr., Mickle, J.P., and Quisling, R.G. (1986). Cavernous angioma: a review of 126 collected and 12 new clinical cases. *Neurosurgery* 18, 162-172.
138. Sirvente, J., Enjolras, O., Wassef, M., Tournier-Lasserre, E., Labauge, P. (2009). Frequency and phenotypes of cutaneous vascular malformations in a consecutive series of 417 patients with familial cerebral cavernous malformations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 23, 1066-72.
139. Spiegler, S., Najm, J., Liu, J., Gkalymoudis, S., Schroder, W., Borck, G., Brockmann, K., Elbracht, M., Fauth, C., Ferbert, A., Freudenberg, L., Grasshoff, U., Hellenbroich, Y., Henn, W., Hoffjan, S., Huning, I., Korenke, G. C., Kroisel, P. M., Kunstmann, E., Mair, M., Munk-Schulenburg, S., Nikoubashman, O., Pauli, S., Rudnik-Schoneborn, S., Sudholt, I., Sure, U., Tinschert, S., Wiednig, M., Zoll, B., Ginsberg, M. H., Felber, U. (2014). High mutation detection rates in cerebral cavernous malformation upon stringent inclusion criteria: one-third of probands are minors. *Mol Genet Genomic Med*, 2, 176-85.
140. Spindler, V., Waschke, J. (2011). Beta-adrenergic stimulation contributes to maintenance of endothelial barrier functions under baseline conditions. *Microcirculation*, 18, 118-27.
141. Stamatovic, S. M., Sladojevic, N., Keep, R. F., Andjelkovic, A. V. (2015). PDCD10 (CCM3) regulates brain endothelial barrier integrity in cerebral cavernous malformation type 3: role of CCM3-ERK1/2-cortactin cross-talk. *Acta Neuropathol*, 130, 731-50.

142. Stavrou, I., Baumgartner, C., Frischer, J. M., Tratting, S., Knosp, E. (2008). Long-term seizure control after resection of supratentorial cavernomas: a retrospective single-center study in 53 patients. *Neurosurgery*, 63, 888-96; discussion 897.
143. Steiger, H.J., Markwalder, T.M., and Reulen, H.J. (1987). Clinicopathological relations of cerebral cavernous angiomas: observations in eleven cases. *Neurosurgery* 21, 879-884.
144. Stockton, R. A., Shenkar, R., Awad, I. A., Ginsberg, M. H. (2010). Cerebral cavernous malformations proteins inhibit Rho kinase to stabilize vascular integrity. *J Exp Med*, 207, 881-96.
145. Sure, U., Freman, S., Bozinov, O., Benes, L., Siegel, A. M., Bertalanffy, H. (2005). Biological activity of adult cavernous malformations: a study of 56 patients. *J Neurosurg*, 102, 342-7.
146. Sykora, M., Putaala, J., Meretoja, A., Tatlisumak, T., Strbian, D. (2018). Beta-blocker therapy is not associated with mortality after intracerebral hemorrhage. *Acta Neurol Scand*, 137, 105-108.
147. Sze, G., Krol, G., Olsen, W. L., Harper, P. S., Galicich, J. H., Heier, L. A., Zimmerman, R. D., Deck, M. D. (1987). Hemorrhagic neoplasms: MR mimics of occult vascular malformations. *AJR Am J Roentgenol*, 149, 1223-30.
148. Tagle, P., Huete, I., Mendez, J., and del Villar, S. (1986). Intracranial cavernous angioma: presentation and management. *J Neurosurg* 64, 720-723.
149. Tang A. T., Choi, J. P., Kotzin, J. J., Yang, Y., Hong, C. C., Hobson, N., Girard, R., Zeineddine, H. A., Lightle, R., Moore, T., Cao, Y., Shenkar, R., Chen, M., Mericko, P., Yang, J., Li L., Tanes, C., Kobuley, D., Vosa, U., Whitehead, K. J., Li, D. Y., Franke, L., Hart, B., Schwaninger, M., Henao-Mejia, J., Morrison, L., Kim, H., Awad, I. A., Zheng, X., Kahn, M. L. (2017). Endothelial TLR4 and the microbiome drive cerebral cavernous malformations. *Nature*, 545, 305-310.
150. Terceno, M., Remollo, S., Silva, Y., Bashir, S., Werner, M., Vera-Monge, V.A., Serena, J., and Castano, C. (2021). Effect of combined acetylsalicylic acid and statins treatment on intracranial aneurysm rupture. *PLoS One* 16, e0247153.
151. Vaquero, J., Salazar, J., Martinez, R., Martinez, P., and Bravo, G. (1987). Cavernomas of the central nervous system: clinical syndromes, CT scan

- diagnosis, and prognosis after surgical treatment in 25 cases. *Acta Neurochir (Wien)* 85, 29-33.
152. Viktil, K.K., Blix, H.S., Moger, T.A., and Reikvam, A. (2007). Polypharmacy as commonly defined is an indicator of limited value in the assessment of drug-related problems. *Br J Clin Pharmacol* 63, 187-195.
153. Vinchon, M., Leblond, P., Caron, S., Delestret, I., Baroncini, M., Coche, B. (2011). Radiation-induced tumors in children irradiated for brain tumor: a longitudinal study. *Childs Nerv Syst*, 27, 445-53.
154. Virchow, R. (1863). *Virchow RLK: Die krankhaften Geschwulste; Dreissig Vorlesungen, gehalten während des Wintersemesters 1862-1863 an der Universität zu Berlin.* Berlin-Hirschwald.
155. Voigt, K., and Yasargil, M.G. (1976). Cerebral cavernous haemangiomas or cavernomas. Incidence, pathology, localization, diagnosis, clinical features and treatment. Review of the literature and report of an unusual case. *Neurochirurgia (Stuttg)* 19, 59-68.
156. Wang, Q. K. (2005). Update on the molecular genetics of vascular anomalies. *Lymphat Res Biol*, 3, 226-33.
157. Weng, J., Yang, Y., Song, D., Huo, R., Li H., Chen, Y., Nam, Y., Zhou, Q., Jiao, Y., Fu, W., Yan, Z., Wang, J., Xu, H., Di, L., Li, J., Wang, S., Zhao, J., Wang, J., Cao, Y. (2021). Somatic MAP3K3 mutation defines a subclass of cerebral cavernous malformation. *Am J Hum Genet*, 108, 942-950.
158. Yeon J. Y., Kim, J. S., Choi, S. J., Seo, D. W., Hong, S. B., Hong, S. C. (2009). Supratentorial cavernous angiomas presenting with seizures: surgical outcomes in 60 consecutive patients. *Seizure*, 18, 14-20.
159. Zabramski, J.M., Wascher, T.M., Spetzler, R.F., Johnson, B., Golfinos, J., Drayer, B.P., Brown, B., Rigamonti, D., and Brown, G. (1994). The natural history of familial cavernous malformations: results of an ongoing study. *J Neurosurg* 80, 422-432.

-
160. Zevgaridis, D., van Velthoven, V., Ebeling, U., Reulen E, H. J. (1996). Seizure control following surgery in supratentorial cavernous malformations: a retrospective study in 77 patients. *Acta Neurochir (Wien)*, 138, 672-7.
 161. Zhang, M., Dong, L., Shi, Z., Jiao, S., Zhang, Z., Zhang, W., Liu, G., Chen, C., Feng, M., Hao, Q., Wang, W., Yin, M., Zhao, Y., Zhang, L., Zhou, Z. (2013). Structural mechanism of CCM3 heterodimerization with GCKIII kinases. *Structure*, 21, 680-8.
 162. Zhou, H. J., Qin, L., Zhang, H., Tang, W., Ji, W., He, Y., Liang, X., Wang, Z., Yuan, Q., Vortmeyer O, A., Toomre, D., Fuh, G., Yan, M., Kluger, M. S., Wu, D., Min, W. (2016). Erratum: Endothelial exocytosis of angiopoietin-2 resulting from CCM3 deficiency contributes to cerebral cavernous malformation. *Nat Med*, 22, 1502.
 163. Zuurbier, S. M., Hickman, C. R., Rinkel, L. A., Berg, R., Sure, U., Al-Shahi Salman R., Scottish Audit of Intracranial Vascular Malformations Steering, C. Collaborators (2022). Association Between Beta-Blocker or Statin Drug Use and the Risk of Hemorrhage From Cerebral Cavernous Malformations. *Stroke*, 101161.
 164. Zuurbier, S.M., Hickman, C.R., Tolia, C.S., Rinkel, L.A., Leyrer, R., Flemming, K.D., Bervini, D., Lanzino, G., Wityk, R.J., Schneble, H.M., Sure, U., Al-Shahi Salman, R. (2019). Long-term antithrombotic therapy and risk of intracranial haemorrhage from cerebral cavernous malformations: a population-based cohort study, systematic review, and meta-analysis. *Lancet Neurol* 18, 935-941. 10.1016/S1474-4422(19)30231-5.

7. Anhang

7.1. Tabellenverzeichnis

Tabelle		Seite
Tab. 1	Lokalisation der Kavernome in den Medikamentengruppen Betablocker (n = 89), Statine (n = 54), L-Thyroxin (n = 74) und Antithrombotika (n = 63)	26
Tab. 2	alters- und geschlechtsadjustierte logistische Regression für Medikamenteneinnahme und Blutung	29
Tab. 3	alters- und geschlechtsadjustierte Cox-Regression-Analyse für die Medikamenteneinnahme und das kumulative Risiko einer (Re-) Blutung innerhalb von fünf Jahren	31

7.2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung	Seite	
Abb. 1	Durchschnittliches Alter bei der Diagnosestellung des kompletten Patientenkollektivs und aller vier Medikamentengruppen (n = 1116)	24
Abb. 2	Geschlecht des kompletten Patientenkollektivs und allen vier Medikamentengruppen (n = 1116)	25
Abb. 3	Lokalisation der Kavernome (n = 1116)	26
Abb. 4	Medikamenteneinnahme von Betablocker (n = 89), Statine (n = 54), L-Thyroxin (n = 74) und Antithrombotika (n = 63)	27
Abb. 5	Verlauf und Nebenerkrankungen vom gesamten Patientenkollektiv und allen vier Medikamentengruppen (n = 1116)	28
Abb. 6	(erneute) Blutung innerhalb von fünf Jahren vom gesamten Patientenkollektiv und allen vier Medikamentengruppen (n = 1116)	30
Abb. 7	Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtkollektivs	32
Abb. 8	Kaplan-Meier-Kurve bei Betablockereinnahme bzw. keine Einnahme	32
Abb. 9	Kaplan-Meier-Kurve bei Statineinnahme bzw. keine Einnahme	33
Abb. 10	Kaplan-Meier-Kurve bei Antithrombotikaeinnahme bzw. keine Einnahme	33
Abb. 11	Kaplan-Meier-Kurve bei L-Thyroxineinnahme bzw. keine Einnahme	34

7.3. Abkürzungen

APC	-	aktiviertes Protein C
ATT	-	Antithrombotika
AVM	-	arteriovenöse Malformation
BB	-	Betablocker
bzw.	-	beziehungsweise
CCM	-	zerebral kavernöse Malformation
CE	-	Contrast-enhanced
Cox	-	Cyclooxygenase
CRE	-	Cavernom-related-epilepsy
CRP	-	C-reaktives Protein
CT	-	Computertomographie
DAF	-	durale arteriovenöse Fistel
DVA	-	anlagebedingte venöse Anomalie
EEG	-	Elektroenzephalographie
FND	-	fokal neurologisches Defizit
GRE	-	Gradienten-Echo Sequenzen
HMG-CoA	-	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl- Coenzym-A
IL	-	Interleukin
KI	-	Konfidenzintervall
KRIT	-	ankyrin repeat containing
LDL	-	Low-Density-Lipoprotein
MAP3K3	-	Mitogen-activated Protein Kinase Kinase Kinase 3
MRT	-	Magnetresonanztomographie
NH-FND	-	nicht-hämorrhagisches fokales neurologisches Defizit
o. g.	-	oben genannt
PACS	-	Picture Archiving and Communication System

PCNA	-	Proliferating-Cell-Nuclear-Antigen
PDCD 10	-	Programmed Cell Death 10
PIK3CA	-	Phosphatidylinosital-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Submit Alpha
SB	-	symptomatische Blutung
sCD14	-	soluble Cluster of differentiation 14
ST	-	Statine
SWI	-	suzeptibilitätsgewichteten Sequenzen
TH	-	L-Thyroxin
TLR-4	-	Toll-like-Rezeptor 4
u. a.	-	unter anderem
VE	-	Vascular endothelial
VEGF	-	Vascular Endothelial Growth Factor
z. B.	-	zum Beispiel

7.4. Danksagung

An erster Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Philipp Dammann meinen Dank aussprechen, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen. Die fachliche Unterstützung, wertvollen Ratschläge und mannigfache Ideengebung sowie auch die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Mein Dank gilt auch meiner Familie, die mich während dieser herausfordernden Zeit mit unermüdlicher Liebe und Unterstützung begleitet hat.

Besonders danke ich meiner Ehefrau, deren Verständnis, Geduld und ständige Ermutigung mir geholfen haben, auch in schwierigen Momenten weiterzumachen. Ihre Unterstützung hat mir die nötige Kraft gegeben, diesen Weg erfolgreich zu beschreiten.

Schlussendlich widme ich diese Arbeit meiner Mutter, die immer an mich geglaubt hat und mich auf meinem Weg unterstützt hat. Obwohl du nicht mehr bei uns bist, weiß ich wie stolz du wärst. Diese Arbeit ist für dich, in tiefer Dankbarkeit und unendlicher Liebe.

7.5. Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.