

# Cerebrale Cavernöse Malformationen (CCM) – Ein Update zum neuesten Stand der Forschung 2018

PD Dr. med. Philipp Dammann

**Cerebrale Cavernöse Malformationen (CCM), auch cerebrale Kavernome genannt, gehören zu den kapillären Gefäßfehlbildungen und haben in der Regel einen relativ gutmütigen Verlauf. Symptome treten in der Hälfte der Fälle gar nicht auf oder sind nur milde ausgeprägt. In etwa einem Viertel bis einem Drittel der Fälle sind die Symptome jedoch hartnäckiger und schwerwiegender, beispielsweise Krampfanfälle oder Symptome durch Blutungen der Kavernome im Bereich des Hirnstamms. Dann ist unter Umständen eine chirurgische Therapie sinnvoll. Die Entscheidung, welcher Patient von einer operativen Maßnahme profitiert und bei welchem eine abwartende Haltung sinnvoller sein mag, ist letztlich die große Herausforderung für den Behandler und natürlich auch den Patienten selber.**

In den letzten Beiträgen zu „DAS MAGAZIN“ haben wir Grundsätzliches zu Pathomechanismen, natürlichem Krankheitsverlauf und operativen Therapiemöglichkeiten zusammengefasst. Hierauf möchten wir gerne noch einmal verweisen. An dieser Stelle möchten wir nun, darauf aufbauend, mit aktuellen Neuigkeiten und Entwicklungen im Bereich der Kavernom-Forschung fortfahren. Unsere Zusammenfassung beruht auf den aktuellen Publikationen der zahlreichen internationalen Arbeitsgruppen sowie unserer eigenen Arbeitsgruppe und auf unseren klinischen und wissenschaftlichen Daten der Kavernom-Spezialsprechstunde am Universitätsklinikum Essen, in der wir seit 2008 inzwischen über 1000 Patienten beraten durften (Leitung: Prof. Dr. med. U. Sure und PD Dr. med. Philipp Dammann). Eine für Patienten und Ärzte gleichermaßen interessante Umfrage zu Kavernomen datiert bereits aus dem Jahr 2016 und ist in der renommierten Wissenschaftszeitschrift "The Lancet" erschienen<sup>1</sup>. In einer speziellen Befragung, dem sogenannten "James Lind Alliance priority setting partnership", wurden Betroffene, Behandler, Forscher und Repräsentanten von Verbänden und Patientenorganisationen interviewt, welche Kavernom-Forschungsschwerpunkte für sie aktuell von höchster Priorität sind.

## **Unter anderem fanden sich in der Top-Ten Liste:**

- 1) Könnten Medikamente das Kavernom-Blutungsrisiko senken?**
- 2) Können bildmorphologische Kriterien das Blutungsrisiko eines Kavernoms "voraussagen"?**
- 3) Erhöhen Blutverdünner das Blutungsrisiko von Kavernomen?**
- 4) Erhöhen bestimmte Tätigkeiten das Blutungsrisiko?**
- 5) Welche Patienten profitieren von einer OP?**

Die Umfrage bestätigt, dass viele Fragen zum Kavernom letztlich noch nicht zufriedenstellend beantwortet werden konnten und hier die Mithilfe aller Beteiligten in Zukunft unerlässlich sein wird. Nur die enge Kooperation von Forschern, Klinikern, Patienten und Verbänden kann die dafür notwendigen Ressourcen aufbringen. Insbesondere, da es sich bei den Kavernomen letztlich um eine relativ seltene Erkrankung handelt.

*Aktuell gibt es erfreulicherweise weltweit Bestrebungen, in sogenannten kontrollierten Studien die Effektivität einer medikamentösen Behandlung von Kavernomen zu untersuchen.*

Ziel ist es, nachzuweisen, ob bestimmte Medikamente die Blutungsrate von Kavernomen senken können oder unter Umständen sogar zu einer Verkleinerung der Läsion selbst führen. Dies wäre eine erstmalige Alternative zu einer (radio) chirurgischen Behandlung. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der relativ niedrigen Blutungsrate sind diese Studien jedoch sehr aufwendig in ihrer Durchführung.

Basierend auf Erfahrungen in vorklinischen Studien und klinischen Fallberichten soll vor allem die Wirksamkeit der Substanzen **Propranolol** (ein Beta-Blocker) und **Fasudil** (ein Zellregulator Rho-Kinase Hemmer, Vasodilatator) in wissenschaftlich kontrollierten Studien (USA und Deutschland) untersucht werden<sup>2</sup>.

Spezielle Magnetresonanztomographie (MRT) Methoden (Quantitatives Suszeptibilitäts-Mapping (QSM<sup>3</sup>)) sollen helfen, richtungsweisende Veränderung der Läsionen und ihrer Blutungsneigung unter dem Einfluss der Medikamente nachzuweisen. Für die Patienten sind also wiederholte MRT-Untersuchungen im Rahmen der Studie notwendig. Mit diesem Hilfsmittel soll die Zahl der benötigten Patienten, um einen statistisch nachweisbaren Effekt zwischen Placebo- und Verum-Gruppe messen zu können, reduziert werden. Würde man auf diese sogenannten *Surrogat Parameter* verzichten, wären im günstigsten Falle mehrere Hundert und im ungünstigsten Falle mehrere Tausend Patienten von Nöten, um die Wirksamkeit eines Medikamentes zu prüfen. Und diese müssten über mehrere Jahre nachverfolgt werden.

Eine weitere klinisch relevante Erkenntnis aus dem Bereich der MRT-Forschung von Kavernomen basiert teilweise auf Daten unserer eigenen Forschungsgruppe. Es häufen sich die Hinweise, und wir konnten dies in einer aufwendigen humangenetischen und kernspintomographischen Studie bestätigen, dass die Verbindung mehrerer Kavernome (eigentlich hinweisend auf eine familiäre, vererbare Form der Erkrankung) mit einer sogenannten anlagebedingten venösen Anomalie (DVA) grundsätzlich gegen das Vorliegen einer familiären Erkrankung spricht<sup>4</sup>. Dies lässt sich letztlich routinemäßig in einem konventionellen MRT untersuchen und hat natürlich für die entsprechende Beratung der Patienten eine direkte Konsequenz (Abb. 1).

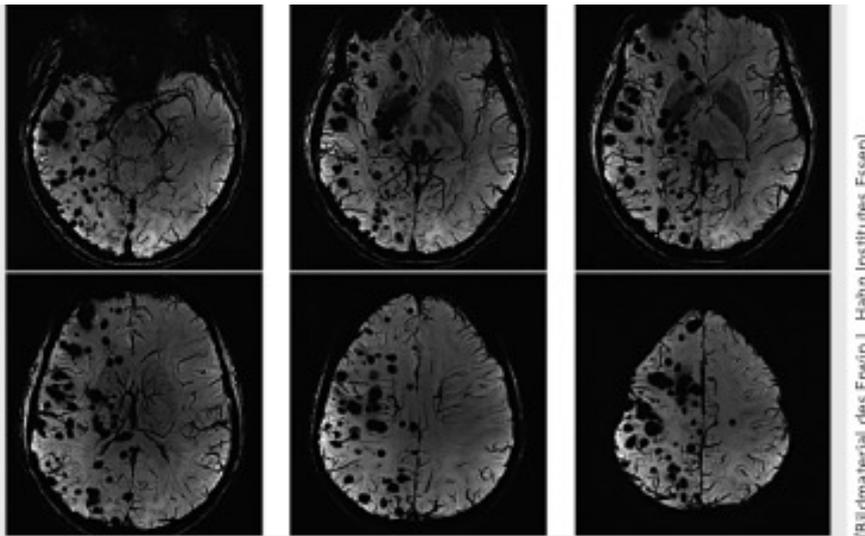
Aktuelle Daten einer anderen Arbeitsgruppe, die den Zusammenhang zwischen erhöhtem Blutungsrisiko und dem Nachweis einer assoziierten DVA mit einem *einzelnen* Kavernom nahelegen<sup>5</sup> sollten zunächst weiteren Überprüfungen unterzogen werden, da die Datenlage hier noch als relativ unklar anzusehen ist.

Wichtiger für den Behandler als für den Patienten sind neue Forschungsergebnisse zum operativen Vorgehen und zur postoperativen MRT-Kontrolle bei Kavernom Resektionen aus dem Jahr 2017. Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass anhand von bildmorphologischen MRT-Kriterien vor einer Operation das operative Ergebnis relativ gut ab-

geschätzt werden kann, was eine Hilfestellung in der Entscheidungsfindung für oder gegen eine Operation bieten kann<sup>6</sup>. Die MRT hat sich in der Resektionskontrolle *direkt nach* der Operation auf der anderen Seite jedoch als sehr störanfällig gezeigt. Um die Resektion eines Kavernoms zu kontrollieren, ist in den meisten Fällen die MRT nach drei Monaten wesentlich aussagekräftiger<sup>7</sup>.

*Eine ganze Bandbreite aktueller und vor allem für den Patienten relevante Erkenntnisse wurden auch in der Richtlinien-Synopsis des Interessenverbandes Angioma Alliance (USA) im Jahr 2017 zusammengefasst<sup>8</sup>:*

Bezüglich den Risiken einer Kavernom-Blutung während einer Schwangerschaft lässt sich festhalten, dass die vorliegenden Studien<sup>9</sup> hier im Großen und Ganzen kein erhöhtes Blutungsrisiko feststellen konnten. Daher gilt auch, dass letztlich keine Vorbehalte gegen eine spontane vaginale Geburt bei einer asymptomatischen Patientin ohne aktuelles Blutungsereignis bestehen. Ausnahmen sind, zum Beispiel bei Lokalisation im Hirnstammbereich oder im Bereich der Basalganglien, individuell und interdisziplinär zu diskutieren.



(Bildmaterial des Erwin L. Hahn Institutes Essen)

Abb. 1: Die Bilder zeigen UltraHochfeld MRTs eines Gehirns in sogenannter axialer Schnittführung. Der vorliegende Fall ist insofern interessant, als dass er die Vielschichtigkeit multipler Kavernome aufzeigt. Es handelt sich um das MRT eines asymptomatischen Patienten. Trotz der massiven Anzahl an Kavernomen ("schwarze Flecken" im Bild) liegt durch diese keine Beeinträchtigung vor, was ob der schiereren Anzahl erstaunt, aber sehr häufig bei Kavernomatosen vorkommt. Das venöse Gefäßsystem des Patienten ist unauffällig (es liegt keine DVA vor). Man würde in diesem Fall auf eine familiäre Erkrankung und entsprechende Familienanamnese tippen. Genetische Abklärung und Familienanamnese waren jedoch ebenfalls unauffällig. Die Besonderheit in diesem Fall ist jedoch zusätzlich die Ausprägung der Läsionen fast ausschließlich in einer Hirnhälfte. Dies wiederum legt nahe, dass es sich um eine sogenannte somatische Mutation handelt, die zwar zu multiplen Kavernomen führt, aber hauptsächlich in bestimmten Territorien. Diese Mutationen sind wiederum **nicht** erblich.

Die Frage nach dem zusätzlichen Blutungsrisiko bei Einnahme von Gerinnungshemmern ist, wie bereits erwähnt, nicht abschließend geklärt. Da keine kontrollierten Studien vorliegen, muss die aktuelle Datenlage vorsichtig interpretiert werden. Plättchenaggregationshemmer (z.B. ASS) und Antikoagulantien (z.B. Marcumar) scheinen kein zusätzliches oder nur ein sehr gering erhöhtes Blutungsrisiko zu bewirken<sup>10,11</sup>. Besteht eine eindeutige Indikation zur Gabe der Medikamente, besteht hier also keine Kontraindikation durch das Kavernom. Anders sieht es bei kombinierten Therapien mit mehreren gerinnungswirksamen Medikamenten aus. Hier liegen bisher keinerlei Daten vor, sodass jeweils im Einzelfall entschieden werden sollte.

Wie im Ranking der Top-Ten-Prioritäten-Liste ersichtlich, taucht auch in unserer Sprechstunde immer wieder folgende Frage auf:

### **Was sollte ich vermeiden? Was ist potentiell gefährlich oder könnte eine Blutung provozieren?**

Aufgrund der Komplexität der Frage und der Seltenheit der Erkrankung gibt es auch hierfür wenig gesicherte Daten. Immer wieder mal berichten Patienten von zeitlichen Zusammenhängen körperlicher Betätigung (exzessiver Sport, Ausdauerschwimmen) und dem Auftreten eines Blutungsereignisses. Dies sind jedoch absolute Ausnahmen, ohne dass wir einen zwingenden kausalen Zusammenhang konstruieren wollten.

**Allgemein empfehlen wir, unter der Annahme, dass ein erhöhter venöser Druck zu einer Blutung führen könnte, das Vermeiden von Kraftsport mit hohen Gewichten („Bankdrücken“), Würgesportarten (Ringen, Kampfsportarten) und generell das Gerätetauchen.**

**Bei Patienten mit Krampfanfällen sollte den Empfehlungen der jeweiligen Epilepsie-Gesellschaften gefolgt werden.**

**Hauptsächlich empfohlen wird das Vermeiden von Tauch- und Wassersportarten aufgrund der Ertrinkungsgefahr und „Fun-Sportarten“ (Surfen, Skydiving, Caving, etc.) aufgrund der Verletzungsgefahr.**

**Theoretisch** besteht darüber hinaus die vermeintliche Gefahr einer negativen Beeinflussung der Blutungsrisiken eines Kavernoms durch extremes Bergsteigen und Rauchen (Induktion von VEGF-(Gefäßwachstumsfaktor)abhängigen Angiogenese Kaskaden und Veränderung der Gefäßpermeabilität)<sup>8</sup>.

*Insgesamt kann bestätigt werden, dass sich vor allem im Bereich der medikamentösen Behandlung von Kavernomen in den nächsten Jahren neue Behandlungsalternativen aufzuzeigen könnten.*

Hier gilt es jedoch die Ergebnisse von kontrollierten und aussagekräftigen Studien abzuwarten. Wir erwarten diese in Laufe der nächsten fünf Jahre.

Quellen:

1. Al-Shahi Salman, R., et al., Top ten research priorities for brain and spine cavernous malformations. *Lancet Neurol*, 2016. 15(4): p. 354-5.
2. Polster, S.P., et al., Trial Readiness in Cavernous Angiomas With Symptomatic Hemorrhage (CASH). *Neurosurgery*, 2018.
3. Zeineddine, H.A., et al., Quantitative susceptibility mapping as a monitoring biomarker in cerebral cavernous malformations with recent hemorrhage. *J Magn Reson Imaging*, 2018. 47(4): p. 1133-1138.
4. Dammann, P., et al., Correlation of the venous angioarchitecture of multiple cerebral cavernous malformations with familial or sporadic disease: a susceptibility-weighted imaging study with 7-Tesla MRI. *J Neurosurg*, 2017. 126(2): p. 570-577.
5. Kashefiolasi, S., et al., A benchmark approach to hemorrhage risk management of cavernous malformations. *Neurology*, 2018. 90(10): p. e856-e863.
6. Dammann, P., et al., Of Bubbles and Layers: Which Cerebral Cavernous Malformations are Most Difficult to Dissect From Surrounding Eloquent Brain Tissue? *Neurosurgery*, 2017. 81(3): p. 498-503.
7. Chen, B., et al., Reliable? The Value of Early Postoperative Magnetic Resonance Imaging after Cerebral Cavernous Malformation Surgery. *World Neurosurg*, 2017. 103: p. 138-144.
8. Akers, A., et al., 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*, 2017. 80(5): p. 665-680.
9. Witw, C.D., et al., Cerebral cavernous malformations and pregnancy: hemorrhage risk and influence on obstetrical management. *Neurosurgery*, 2012. 71(3): p. 626-30; discussion 631.
10. Flemming, K.D., et al., Use of antithrombotic agents in patients with intracerebral cavernous malformations. *J Neurosurg*, 2013. 118(1): p. 43-6.
11. Schneble, H.M., et al., Antithrombotic therapy and bleeding risk in a prospective cohort study of patients with cerebral cavernous malformations. *Stroke*, 2012. 43(12): p. 3196-9.